

**Wertigkeit der intraoperativen Sonographie zur Resektionskontrolle
bei der transsphenoidalen Resektion von Hypophysenadenomen**

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin des Fachbereichs Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Ali Alomari

aus Amman, Jordanien

Gießen 2017

Aus der Klinik für Neurochirurgie

des Johannes Wesling Klinikums

der Mühlenkreiskliniken

Minden

Chefarzt: PD Dr. med. Ulrich J. Knappe

Gutachter: PD Dr. Knappe

Gutachter: Prof. Dr. Uhl

Tag der Disputation: Dienstag, 04. April 2017

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1	Problemstellung.....	1
1.2	Allgemeine Einführung.....	2
1.2.1	Anatomie der Sella.....	2
1.2.2	Funktion der Hypophyse.....	3
1.2.3	Tumore im Bereich der Sella turcica.....	4
1.2.3.1	Zelluläre Einteilung der Hypophysenadenome.....	4
1.2.3.1.a	Hormoninaktive Hypophysenadenome.....	5
1.2.3.1.b	Hormonaktive Hypophysenadenome.....	5
1.2.3.1.b.1	Prolaktinome.....	5
1.2.3.1.b.2	STH-produzierende Hypophysenadenome.....	6
1.2.3.1.b.3	ACTH-produzierende Hormone.....	6
1.2.3.1.b.4	TSH produzierende Tumore.....	7
1.2.3.2	Radiologische und chirurgische Einteilung von Hypophysenadenomen.....	7
1.2.4	Infiltration des Sinus cavernosus durch Hypophysenadenome.....	10
1.3	Operative Behandlung von Hypophysentumoren.....	10
1.3.1	Der transsphenoidale Zugang, Entwicklung und aktueller Stand.....	10
1.3.2	Mikrochirurgie und Endoskopie in der transsphenoidalen Hypophysenchirurgie.....	12
1.3.3	Bild-geführtes Operieren und intraoperative Bildgebung während transsphenoidaler Chirurgie.....	13
1.3.3.1	Neuronavigation.....	14
1.3.3.2	Intraoperative Bildgebung.....	14
1.3.3.2.1	Intraoperatives MRT.....	14
1.3.3.2.2	Intraoperativer Ultraschall	15
1.3.3.2.2.a	Detektion von Mikroadenomen durch intraoperativen Ultraschall.....	15
1.3.3.2.2.b	Identifikation der intracavernösen A. carotis interna und Resektionskontrolle bei transsphenoidaler Operation von Hypophysenmakroadenomen.....	17
2.	Methodik.....	20

2.1	Vorversuche.....	20
2.1.1	Kadaverstudie.....	20
2.1.2	MR-tomographische Voruntersuchung zur Veranschaulichung der para- und suprasellären Projektionen der intracavitären Sonographie während transsphenoidaler Hypophysenoperationen.....	22
2.2	Technik der intraoperativen, intracavitären Sonographie (IOS) während mikrochirurgischer, transsphenoidaler Hypophysenoperationen.....	24
2.2.1	OP-Technik.....	24
2.2.2	Gerätetechnik der intraoperativen, intracavitären Sonographie.....	25
2.2.3	Technik der intraoperativen Anwendung der intracavitären Sonographie.....	26
2.3	Patientenselektion und Datenerhebung.....	30
2.4	Statistische Analyse.....	32
3.	Ergebnisse.....	35
3.1	Patientenkollektiv.....	35
3.2	Anatomische Korrelation.....	41
3.3	Statistische Auswertung.....	45
3.3.a	Radikalitäts- und Remissionsrate.....	45
3.3.b	Effekt der IOS.....	48
3.3.c	Vergleich der IOS mit der frühen MRT-Kontrolle.....	48
3.3.d	Postoperative Funktion der verschiedenen Hypophysenachsen.....	50
3.3.e	Komplikationen.....	52
3.3.f	Dargestellte Strukturen mit Hilfe der IOS.....	52
3.3.g	Limitationen und Einschränkung der IOS.....	53
4.	Diskussion.....	54
	Zusammenfassung (Abstract).....	65
	Abkürzungen.....	67
	Abb.- und Tabellenverzeichnis.....	69
	Literaturverzeichnis.....	73
	Ehrenwörtliche Erklärung.....	80
	Danksagung.....	81

Lebenslauf.....	82
-----------------	----

1. Einleitung

1.1 Problemstellung

Das Ziel einer operativen Intervention bei Tumoren im Bereich der Sella sollte eine möglichst vollständige Entfernung des Tumors unter Erhalt der Hypophysenfunktion und ohne Gefährdung benachbarter Strukturen sein. Regelhaft wird der transsphenoidale Weg benutzt. Dabei wird der Operateur hauptsächlich mit zwei Schwierigkeiten konfrontiert:

Zum einen ist es teilweise schwer, kleine Mikroadenome intraoperativ zu finden. Dies trifft insbesondere häufig bei m. Cushing zu.

Zum anderen stellt die Entfernung von Makroadenomen mit parasellärer- und/oder suprasellärer Ausdehnung eine weitere Herausforderung dar. Bei der transsphenoidalen Route liegen diese Bereiche ausserhalb des Blickfeldes des Operateurs. In diesen Bereichen verbergen sich jedoch sehr wichtige Strukturen. So befinden sich parasellär auf beiden Seiten der intracavernöse Anteil der A. carotis interna sowie die okulomotorischen Nerven. Suprasellär befindet sich das Chiasma opticum. Die Verletzung dieser Strukturen kann zu schwerwiegenden Komplikationen führen. Um den Tumor aber möglichst vollständig zu entfernen, muss der Operateur ggf. bis an diese Strukturen heran präparieren. Die hierzu als Hilfsmittel häufig angewendete Neuronavigation basiert auf einem präoperativ erstellten Datensatz. Sie kann bei Ungenauigkeit oder intraoperativer Verlagerung der Strukturen (Shift) den Operateur in die Irre führen.

Die intraoperative Sonographie hingegen stellt eine Echtzeit-Diagnostik dar, welche sowohl bei der Darstellung von Mikroadenomen als auch bei der Darstellung benachbarter Strukturen während der Resektion von Makroadenomen hilfreich sein könnte.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wird die Wertigkeit der intraoperativen Sonographie zur Resektionskontrolle bei perisellärer Tumorausdehnung untersucht.

Hauptziele der Untersuchung sind einerseits die Konsequenz dieser intraoperativ angewendeten Technik im Hinblick auf eine weitere Resektion von bisher verbliebenem Tumorgewebe, andererseits die Bewertung der Vorhersagekraft des am Ende der Operation durchgeführten Ultraschalls im Hinblick auf die stattgehabte Resektion im Vergleich zum postoperativen MRT. Sekundäre Untersuchungsziele sind die Kontrolle etwaig bestehender Hypersekretionssyndrome und die Funktion der Hypophyse postoperativ im untersuchten Kollektiv.

1.2 Allgemeine Einführung

1.2.1 Anatomie der Sella

Die Hypophyse (syn. Glandula pituitaria) ist ein ca. 0,6 g schweres Organ, welches sich in einer grubenartigen Vertiefung des Os sphenoidale, der Sella turcica, befindet. Sie ist durch den Hypophysenstiel (syn. Infundibulum) mit dem Hypothalamus verbunden. Die Sella turcica ist von Dura mater ausgekleidet und nach cranial, bis auf eine kleine Öffnung zum Durchtritt des Hypophysenstiels, vom Diaphragma sellae verschlossen.

Die Hypophyse besteht aus zwei Teilen:

- a. Hypophysenvorderlappen (syn. Adenohypophyse): dieser macht ca. 3/4 der gesamten Hypophyse aus. Die Adenohypophyse ist eine endokrine Drüse, welche durch das venöse Portalsystem mit dem Hypothalamus in Verbindung steht. Er entsteht embryologisch durch eine Abspaltung der Rathke-Tasche und lagert sich dem Hypothalamus an, ist somit kein Bestandteil des Gehirns im eigentlichen Sinne. Die hier produzierten Hormone werden durch im Hypothalamus freigesetzte Botenstoffe gesteuert.
- b. Hypophysenhinterlappen (syn. Neurohypophyse): Hierher projizieren sich Neurone der im Hypothalamus befindlichen Kerne, Ncll. supraopticus und Ncll. paraventricularis. Die aus dem Hinterlappen ausgeschütteten Hormone werden im Hypothalamus gebildet (Trepel 1999, Moll 2000).

Die arterielle Blutversorgung der Hypophyse geschieht hauptsächlich aus 2 Gefäßen: der A. hypophysialis superior, einem direkten Ast der A. carotis interna im supraclinoidalen C6 Segment (versorgt die Adenohypophyse und den Hypophysenstiel sowie der A. hypophysialis inferior, einem Ast aus dem meningeohypophysialen Truncus, welcher wiederum aus der A. carotis interna im C4 Segment (intracavernös) entspringt und die Neurohypophyse versorgt (Sobotta and Putz 2000, Knopp, Kleedehn et al. 2005, Rhoton and Congress of Neurological Surgeons. 2008, Greenberg and Greenberg 2010).

1.2.2 Funktion der Hypophyse

Die Hormonproduktion in der Adenohypophyse wird durch im Hypothalamus produzierte Hormone entweder stimulierend oder hemmend gesteuert, welche die Drüse über die Portalvenen entlang des Hypophysenstiels erreichen. Die Neurohypophyse ist lediglich ein Speicherort. Die von hier ausgeschütteten Hormone werden im Hypothalamus produziert und durch die Axone des Hypophysenstiels dorthin transportiert. Die Hormone der Hypophyse üben wiederum einen stimulierenden Effekt auf verschiedene Organe aus und lösen dort die Produktion von Hormonen aus. Diese Hormone und die daraus entstandenen Stoffwechselprodukte hemmen die Hormonproduktion im Hypothalamus und in der Hypophyse (negatives Feedback).

Abhängig vom Hypophysenvorderlappen werden die Cortisolproduktion in der Nebennierenrinde (durch ACTH), die Sekretion der peripheren Schilddrüsenhormone (via TSH), das Körperwachstum (durch STH), die Steuerung der Gonaden (durch LH und FSH) sowie die Milchproduktion in der Brustdrüse (durch Prolaktin) geregelt. Produzieren Hypophysenadenome entsprechende Hormone im Überschuss und mit nur partiellem Ansprechen auf die Mechanismen der Regelkreise (eingeschränktes negatives Feedback) entstehen (außer bei LH und FSH) Hypersekretionssyndrome wie M. Cushing, Akromegalie, Hyperprolaktinämie und sekundäre Hyperthyreose (siehe 1.2.3). Vom Hypophysenhinterlappen werden zwei Hormone ausgeschüttet: ADH stimuliert die Wasserresorption in der Niere, Oxytocin stimuliert die Uteruskontraktion während der

Geburt. Tumore (im Hypothalamus) mit entsprechender Hypersekretion sind - wenngleich denkbar - nicht bekannt (Rengachary and Ellenbogen 2008).

1.2.3 Tumore im Bereich der Sella turcica

Die häufigsten Tumore der Sella-Region sind Hypophysenadenome, gutartige, aus Zellen der Adenohypophyse hervorgehende Tumore des Endoderms (siehe 1.2.3.1).

Kraniopharyngeome sind benigne Tumore, die aus Resten der Rathke'schen-Tasche entstehen und aus mehrschichtigem Plattenepithel bestehen. Sie weisen meist neben soliden auch zystische Anteile auf und zeigen häufig Verkalkungen. Sie machen ca. 2,5-4% der intrakraniellen Tumore aus. Sie treten zwischen dem 5. und 10. Lebensjahr sowie zwischen dem 55.-65. Lebensjahr vermehrt auf.

Daneben treten auch Zysten der Rathke'sche Tasche auf, mitunter mit Begleithypophysitis. Andere seltene Tumore der Sella-Region sind Xanthogranulome, Kolloid-Zysten, Gangliogliome, Meningeome, Keimzelltumore und auch Karzinommetastasen (Landolt, Vance et al. 1996, Rengachary and Ellenbogen 2008, Greenberg and Greenberg 2010).

1.2.3.1 Zelluläre Einteilung der Hypophysenadenome

Hypophysenadenome sind primär kompakte benigne epitheliale Tumore, welche aus dem Hypophysenvorderlappen entstehen und ca. 10 % der intrakraniellen Tumore ausmachen. In unselektionierten Sektionsserien schwankt ihre Häufigkeit zwischen 8 und 22,5%.

Sie werden nach ihrer Größe in Mikroadenome ($<1\text{cm}$) und Makroadenome ($\geq 1\text{cm}$) unterteilt. Nach ihrer Hormonaktivität werden sie in hormonaktive- und hormoninaktive („Inaktive Adenome“) Hypophysenadenome unterteilt. Bei Hypophysenadenomen unterscheidet man in der derzeit gültigen Fassung der WHO-Klassifikation bei erhöhter Proliferationstendenz (gemessen durch Ki-67, bzw. Mib-1 Index) und Mitoserate, erhöhter Expression von p53 und klinischer Angabe einer Infiltration die sog.

atypischen Adenome, die insgesamt häufiger und schneller rezidivieren sollen (Saeger, Ludecke et al. 2008). Hypophysenkarzinome (definiert durch Metastasierung im Liquor oder systemisch) sind extrem selten, werden möglicherweise aber mitunter auch übersehen. Gemäß ihrer Ausdehnung werden Hypophysenadenome u.a. nach Hardy oder Knosp eingeteilt (siehe 1.2.3.2).

1.2.3.1.a Hormoninaktive Hypophysenadenome

Sie machen je nach Serie ca. 35% bis 50 % der Hypophysenadenome aus. Sie fallen in der Regel als Makroadenome durch Sehstörung als Folge von Chiasma-optikum-Kompression oder durch Hypophyseninsuffizienz auf, nicht aber durch ein Hypersekretionssyndrom. Hierzu zählen auch die FSH und LH-produzierenden Adenome (sog. Gonadotropinome), Onkozytome, Nullzelladenome und (bis zum Beweis eines latenten Hypercortisolismus) die sog. „silent“-ACTH sezernierenden Adenome (Saeger 2003).

1.2.3.1.b Hormonaktive Hypophysenadenome

Sie machen je nach Serie ca. 50 % bis 65% der Hypophysenadenome aus und werden nach ihrer Hormonproduktion unterteilt.

1.2.3.1.b.1 Prolaktinome

Prolaktinome sind die häufigsten hormonaktiven Hypophysenadenome und machen je nach Serie bis zu 48% der Hypophysenadenome aus. Sie sind durch einem erhöhten Prolaktinspiegel im Serum gekennzeichnet. Frauen fallen durch Amenorrhoe und/oder Galaktorrhoe auf, Männer durch Libidoverlust, selten auch durch Galaktorrhoe oder Gynäkomastie. Bei beiden Geschlechtern können sich Infertilität und Osteoporose entwickeln. Die Symptome sind in der Regel bei Frauen ausgeprägter (sekundäre Amenorrhoe, allerdings durch die Einnahme oraler Kontrazeptiva möglicherweise maskiert), daher werden die Tumore bei Frauen i.d.R. früher entdeckt (in 90% der Fälle als Mikroadenome).

Differenzialdiagnostisch sollte man bei erhöhtem Prolaktinspiegel an folgende Faktoren denken: Begleithyperprolaktinämie durch Kompression des Hypophysenstiels (sog.

Enthemmungshyperprolaktinämie), Schwangerschaft, Stillen, Therapie mit Dopaminantagonisten, Therapie mit z.B. Neuroleptika (Landolt, Vance et al. 1996, Greenberg and Greenberg 2010).

1.2.3.1.b.2 STH-produzierende Hypophysenadenome

Wachstumshormon produzierende Hypophysenadenome machen ca. 10% der Hypophysenadenome aus. Sie führen bei Erwachsenen zur Akromegalie. Bei Auftreten vor der Pubertät (sehr selten) führen sie zum Gigantismus. Limitierend für die Lebenserwartung sind die sich möglicherweise entwickelnde Hypertrophie des Herzmuskels und ein Diabetes mellitus. Ausserdem ist die Rate von Colon-Karzinomen bei florider Akromegalie signifikant erhöht (Landolt, Vance et al. 1996, Greenberg and Greenberg 2010).

1.2.3.1.b.3 ACTH-produzierende Hormone

Machen ca. 6% der Hypophysenadenome aus und führen zu sekundärem Hypercortisolismus (zentrales, ACTH-abhängiges Cushing Syndrom, sog. Morbus Cushing). Frauen sind ca. 9 mal häufiger betroffen als Männer. Der Tumor ist zum Zeitpunkt der Diagnose in ca. 50% der Fälle < 5mm. Die bildgebende Darstellung des Tumors ist daher häufig schwer, mit ca. 40 % fehlendem Nachweis im MRT bei endokrinologisch eindeutiger Diagnose (Knappe, Engelbach et al. 2011). Klinisch fallen die Patienten durch eine Reihe von Symptomen auf wie Gewichtszunahme mit Mondgesicht und Stammfettsucht, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Amenorrhoe bei Frauen und Impotenz bei Männer, verringerte Muskelmasse mit proximaler Beinschwäche, Osteoporose, Striae, Hyperpigmentation der Haut, Hirsutismus, Akne und Depression.

Andere mögliche Ursachen des endogenen ACTH-abhängigen Hypercortisolismus sind eine ektope ACTH-Produktion, z. B. in Lunge oder Pankreas (z.B. durch Karzinoide, Männer sind ca. 9 mal häufiger betroffen als Frauen) oder durch CRH-produzierende Tumore (im Infundibulum oder im Hypothalamus, sehr selten). ACTH-unabhängig (erkennbar am supprimierten Plasma-ACTH-Spiegel) entsteht ein primärer Hypercortisolismus durch autonome Adenome oder Karzinome der Nebennierenrinde

(häufig bei Kindern und Jugendlichen). Die häufigste Form des Cushing-Syndroms ist allerdings iatrogen bedingt bei wegen anderer Erkrankungen notwendiger Medikation mit Glukocorticoiden oberhalb der sog. Cushing-Schwelle (30 mg Hydrocortison/Tag entsprechen 7,5 mg Methylprednisolon oder 1,5 mg Dexamethason) (Landolt, Vance et al. 1996, Küttler 2002)

1.2.3.1.b.4 TSH produzierende Tumore

Sie machen ca. 1% der Hypophysenadenome aus und führen zur sekundären Hyperthyreose mit erhöhtem T3, T4 und TSH Spiegel. Die klinische Manifestation ist ähnlich wie bei der primären Hyperthyreose, endokrinologisch fällt ein Ausbleiben der TSH-Suppression bei erhöhten peripheren Schilddrüsenwerten auf. Differentialdiagnostisch kommt hier ein Hormonrezeptor-Defekt in Betracht (Landolt, Vance et al. 1996).

1.2.3.2 Radiologische und chirurgische Einteilung von Hypophysenadenomen

Die Erkenntnisse der von Hardy entwickelten Klassifikation stammen im Wesentlichen aus der Ära vor der heute üblichen Schnittbilddiagnostik mittels MRT. Neben der Größe gehen in diese Einteilung insbesondere der Grad der Beteiligung der Keilbeinhöhle und der suprasellären Zysterne mit ein: Grad I beschreibt intraselläre Mikroadenome, Grad II-Tumore sind Makroadenome, teils mit suprasellärer Extension, bei Grad III zeigt sich die lokale Invasion von Sellaboden und Sinus sphenoidalis, Grad IV indiziert diffuse Invasion der Tumor (Hardy 1971).

Da die paraselläre Ausdehnung der Hypophysenadenome im Bereich des Sinus cavernosus wesentlich über die Resektabilität der Tumore mit entscheidet (Fahlbusch and Buchfelder 1988, Greenman, Ouaknine et al. 2003, Honegger, Ernemann et al. 2007), hat Knosp eine MR-radiologische präoperative Einteilung der Hypophysenadenome entwickelt und die jeweiligen Grade mit dem Infiltrationsverhalten der Adenome korreliert (Knosp, Steiner et al. 1993). Hierzu wurden im coronaren MRT Hilfslinien zwischen der Pars horizontalis der intracavernösen A. carotis interna und dem supraclinoidalen Anteil der Schlagader gezogen. Die mediale intercarotidale Linie

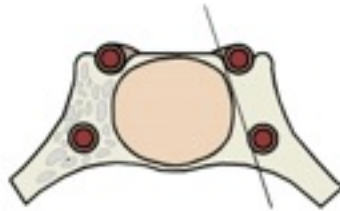
(MCL) am jeweils medialen Rand des Gefäßes, die mediane (zentrale) intercarotidale Linie (CCL) durch deren Zentrum und die laterale intercarotidale Linie (LCL) an deren lateraler Zirkumferenz. Erreicht der Tumor keine der Linien, spricht man von Knosp Grad 0, wird die mediale Linie überschritten von Knosp Grad I, bei Erreichen der CCL von Knosp Grad II, bei Überschreiten der LCL von Knosp Grad III. Eine komplette Ummauerung der intracavernösen A. carotis interna wird als Knosp Grad IV beschrieben. Die in der Originalarbeit (N = 25) durch intraoperative Einschätzung der Infiltration des Sinus cavernosus mit der Gradierung korrelierten parasellären Infiltrationsraten lagen bei 0% (Grad 0), 0% (Grad I), 87.5% (Grad II), 100% (Grad III) und 100% (Grad IV). Letztere korrelierte damit, daß keiner dieser Tumore radikal entfernbar war, weswegen Abe und Lüdecke in ihrer modifizierten Klassifikation hier von „nicht resezierbaren Adenomen sprachen (Ludecke 2003).

Eine Erweiterung der Knosp-Klassifikation benutzt den Grad der Umscheidung der intracavernösen A. carotis interna in 30°-Schritten (1/12 des Umfangs) (Cottier, Destrieux et al. 2000, Cottier, Destrieux et al. 2000).

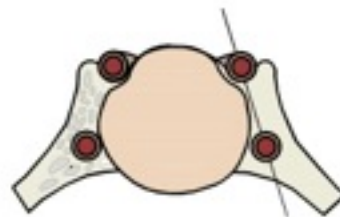
Abb. 1.1 veranschaulicht das Klassifikationssystem des lateral invasiven Wachstums nach Knosp (Knosp, Steiner et al. 1993)

Knosp 0: Das Adenom erreicht die mediale Wand der intra- und supracavernösen ACI nicht. Knosp 1: Das Adenom überschreitet die Linie zwischen dem Zentrum der beiden ACIs (supra- und intracavernös) nicht. Knosp 2: Das Adenom überschreitet den lateralen Aspekt der beiden ACIs nicht. Knosp 3: Das Adenom überschreitet die Linie zwischen der lateralen Wand beider ACIs. Knosp 4: Das Adenom ummauert die ACI.

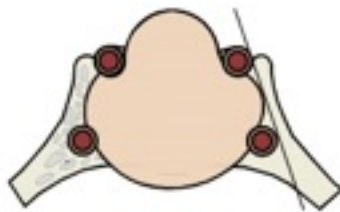
Knosp Grad 0



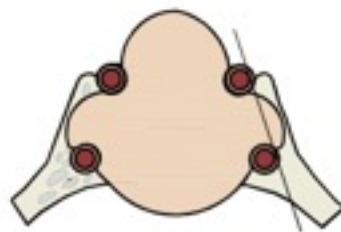
Knosp Grad 1



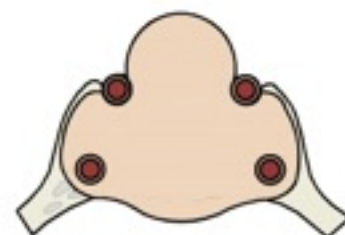
Knosp Grad 2



Knosp Grad 3



Knosp Grad 4



1.2.4 Infiltration des Sinus cavernosus durch Hypophysenadenome

Der Mechanismus, welcher zur Infiltration des Sinus cavernosus bei Hypophysenadenomen führt, wird kontrovers diskutiert.

Im wesentlichen werden hier zwei Theorien angenommen:

Zum einen wird ein expansives Wachstum der Hypophysenadenome angenommen. Die Infiltration des Sinus cavernosus geschieht hiernach durch vorbestehende anatomische Pforten wie Diaphragma sellae, Schwachpunkte in der medialen Wand des Sinus cavernosus oder über die Venen der Hypophyse (Yokoyama, Hirano et al. 2001).

Zum anderen wird eine aktive Infiltration angenommen. Hierbei können bestimmte Metalloproteinasen oder erhöhte Expression von Ki-67/MIB-1, als Marker für erhöhte Proliferation, eine Rolle spielen (Pan, Chen et al. 2005, Gurlek, Karavitaki et al. 2007, Gong, Zhao et al. 2008). Andere Studien hingegen konnten keinen Zusammenhang feststellen (Yamada, Ohyama et al. 2007). Die Mechanismen der Infiltration scheinen zwischen den einzelnen Tumorgruppen zu differieren (Knappe, Hagel et al. 2003).

1.3 Operative Behandlung von Hypophysentumoren

1.3.1 Der transsphenoidale Zugang, Entwicklung und aktueller Stand

Der transsphenoidale Zugang wurde i.R. einer ausgedehnten Gesichtsoperation unter Wegklappen des Mittelgesichtes und der Benutzung einer nasoethmoidalen Route erstmals im Jahr 1907 durch Schloffer durchgeführt. Schon ab dem Jahr 1910 wandte Hirsch bis in die 50-er Jahre hinein erfolgreich bei über 400 Patienten den unteren transnasalen, submukös transseptal-transsphenoidalen Zugang an. Diese Route entspricht im Wesentlichen dem bis in die heutige Zeit angewendeten transsphenoidalen Zugang, wenngleich heute von den meisten Operateuren nicht mehr submukös sondern direkt transnasal vorgegangen wird. Cushing entwickelte den von Halstedt benutzten transsphenoidalen Zugang unter Verwendung einer sublabialen Route. Zwischen 1910 und 1925 hat er diesen Zugang bei 231 Patienten genutzt und hat damit relativ gute Ergebnisse erzielt (die Mortalitätsrate in dieser Serie betrug 5.6%). Er bevorzugte aber später den transkraniellen subfrontalen Zugang, vor allem weil er die Resektion

suprasellärer Anteile durch die eingeschränkte Sicht beim transssphenoidalen Zugang unter den damaligen Bedingungen als schwierig empfand. In den 1960er Jahren haben zunächst Guiot und dann Hardy den Zugang unter Einsatz des Operationsmikroskops (Visualisierung) und der intraoperativen Fluoroskopie (Orientierung) modifiziert und konnten die Ergebnisse damit deutlich verbessern. Dies führte zur weiten Verbreitung dieses heute als Standardverfahren geltenden Zugangs. Auch die Einführung der Antibiotika konnte die perioperative Morbidität und Mortalität deutlich senken (Welbourn 1986, Sekhar and Fessler 2006, Barzaghi, Losa et al. 2007, Rhoton and Congress of Neurological Surgeons. 2008).

Der transssphenoidale Zugang ist heutzutage der am häufigsten benutzte Zugang zur Entfernung von Hypophysenadenomen. Mit einer Mortalitätsrate von 0,2-1% und einer Morbiditätsrate von ca. 2-5% ist er einer der sichersten Zugänge in der Neurochirurgie. Die gefährlichsten Komplikationen sind die Verletzung der benachbarten Blutgefäße (vor allem der A. carotis interna), die Verletzung der benachbarten nervalen Strukturen (vor allem des Chiasmata opticum) und die Verletzung des Hypothalamus. Das Auftreten einer Liquorfistel mit Entwicklung einer Meningitis, eine Nachblutung, ein Diabetes insipidus sowie das Auftreten einer Hypophysenvorderlappeninsuffizienz sind weitere mögliche unerwünschte Nebenwirkungen von Hypophysenoperationen. Barzaghi et al. beschreiben ein gehäuftes Auftreten einer intrakraniellen Venenthrombose bei Patienten mit M. Cushing. Die Morbiditätsrate nimmt mit zunehmendem Alter und zunehmender Größe des Hypophysenadenoms zu (Ciric, Ragin et al. 1997, Jane and Laws 2001, Mortini, Losa et al. 2005, Barzaghi, Losa et al. 2007).

Die Wahrscheinlichkeit des Verbleibens eines Tumorrestes nach transssphenoidaler Tumorentfernung nimmt mit der Tumorgöße sowie mit parasellärem und suprasellärem Tumorwachstum zu (Fahlbusch and Buchfelder 1988, Greenman, Ouaknine et al. 2003, Honegger, Ernemann et al. 2007, Losa, Mortini et al. 2008).

1.3.2 Mikrochirurgie und Endoskopie in der transssphenoidalen Hypophysenchirurgie

Heute werden bei der mikrochirurgischen Methode überwiegend 2 Operationsanordnungen angewendet. Ein Teil der Operateure steht am Kopfende des flach mit leichter Streckstellung des Kopfes gelagerten Patienten, wie von Cushing vorgeschlagen. Dabei zeigt der Sellaboden im Sichtfeld des Operateurs nach oben. Andere bevorzugen es, dem Patienten gegenüber zu sitzen, wofür dieser in der sog. halbsitzenden Position oder etwas flacher gelagert ist. Dies hat den Vorteil, daß der Oberkörper des Patient bei venösen Blutungen aus dem Sinus cavernosus angehoben werden kann, was zur Blutstillung beiträgt (Ludecke 1986). Wird bei der Operation eine Navigation eingesetzt, ist die Fixierung in Mayfield-Klemme notwendig (Landolt, Vance et al. 1996).

Die Nutzung von kleinen Spiegeln in Verbindung mit Spülsaugersystemen mit unterschiedlich gebogenen Saugeransätzen ermöglicht das Arbeiten auch außerhalb des direkten Sichtfeldes des Operateurs (Ludecke 1986).

In den 90-er Jahren des vergangenen Jahrhunderts wurde in verschiedenen Zentren begonnen, für transssphenoidale Operationen sellärer Prozesse die endoskopische Technik anzuwenden (Jankowski, Auque et al. 1992, Jho and Carrau 1997). Die Fallzahlen waren anfangs naturgemäß klein, so wurden beispielsweise nur 4 von 9 Fällen rein endoskopisch operiert, weil Schwierigkeiten bei fester Tumorkonsistenz auftraten (Heilman, Shucart et al. 1997). Dennoch wurden schon frühzeitig die Vorzüge der Technik gesehen, die in einer geringeren Traumatisierung des Naseninnenraumes mit geringerer Komplikationsrate in diesem Bereich und der Möglichkeit, postoperativ ohne Nasentamponade auskommen zu können, bestehen sollen. Dies dient der Patientenzufriedenheit und ermöglichte kürzere Krankenhausaufenthalte. Im Vergleich mit historischen Kohorten mikrochirurgisch transssphenoidal operierter Patienten will diese Autorengruppe ihre Annahmen bestätigt sehen (Cappabianca, Cavallo et al. 2002). Andere hingegen resezieren beim endoskopischen Vorgehen regelhaft eine obere

Muschel und tamponieren den Nasenraum für eine Woche (Otori, Haruna et al. 2001), was nicht weniger invasiv als die herkömmliche mikrochirurgische Methode erscheint.

Es werden bei rein endoskopischen Zugängen mono- (Jho, Park et al. 2000, Cappabianca and de Divitiis 2004) und binostrile (van Lindert and Grotenhuis 2005) ohne und mit Fixierung des Endoskopes durchgeführt. Die Fixierung des Endoskopes an einen navigationsgeführten Roboterarm ermöglicht das gleichzeitige Arbeiten des Operateurs mit 2 Instrumenten (Nimsky, Rachinger et al. 2004).

Die Endoskopie ermöglicht zwar den seitlichen Blick aus der Zugangsachse heraus, dies führte jedoch bisher nicht zu einer Verbesserung der Ergebnisse (Cappabianca, Cavallo et al. 2008, Dehdashti, Ganna et al. 2008).

In einer Meta-Analyse verglichen Ammirati et al. die endoskopische und die mikrochirurgische Technik anhand von 38 Studien in Bezug auf Tumorentfernung, endokrinologische Daten und Komplikationen. Studien mit 10 und mehr Patienten, welche zwischen 1990 und 2011 veröffentlicht wurden, wurden berücksichtigt. Bis auf eine etwas höhere vaskuläre Komplikationsraten bei der endoskopischen Operationen waren die Ergebnisse gleichwertig (Ammirati, Wei et al. 2013).

Als Hauptgrund für eine subtotale Resektion primär als komplett resektabel eingeschätzter Hypophysenadenome wurde eine insuffiziente Eröffnung sowohl des Sinus sphenoidalis als auch der Sella turcica identifiziert (Mattozo, Dusick et al. 2006).

1.3.3 Bild-geführtes Operieren und intraoperative Bildgebung während transsphenoidaler Chirurgie

Intraoperative Komplikationen können durch fehlende intraoperative Orientierung oder durch fehlende direkte Sicht para- und suprasellär auftreten. Dies trifft wegen der eingeschränkten Nutzbarkeit anatomischer Landmarken vor allem bei Rezidivoperationen zu (Jahangiri, Wagner et al. 2014).

Eine weitere Schwierigkeit stellt die Detektion von Mikroadenomen dar. Vor allem bei M. Cushing gelingt in ca. 40-45% der Fälle kein sicherer Tumornachweis in der präoperativen MRT Untersuchung (Watson, Shawker et al. 1998, Jagannathan, Sheehan

et al. 2007). Als Lösungsansätze wurden einerseits das Bild-gestützte Operieren (Neuronavigation) und andererseits verschiedene Formen intraoperativer Bildgebung (CT, MRT, Ultraschall) evaluiert.

1.3.3.1 Neuronavigation

Das Bild-gestützte Operieren nutzt präoperative CT- oder MRT-Datensätze zur intraoperativen Orientierung. Das grundsätzliche Problem neben möglicher Ungenauigkeiten, beispielsweise beim Einlesen der Daten, liegt in den intraoperativen Volumenveränderungen nach Teilresektionen mit möglicher Verschiebung der zu erhaltenden anatomischen Strukturen (sog. Shift). Der Einsatz von mehreren Navigationssystemen wurde erfolgreich evaluiert (Elias, Chaddock et al. 1999, Jane, Thapar et al. 2001, Kajiwara, Nishizaki et al. 2003, Thomale, Stover et al. 2005, Furtado, Thakar et al. 2012).

1.3.3.2 Intraoperative Bildgebung

Das Auffüllen des Resektionsdefektes mit Kontrastmittel oder Luft ermöglichte bereits mittels Fluoroskopie im seitlichen Strahlengang den Grad der suprasellären Tumorresektion abzuschätzen (Hardy and Wigser 1965). Eine weitere Modalität der intraoperativen Bildgebung war das intraoperative CT (Uhl, Zausinger et al. 2009).

1.3.3.2.1 Intraoperatives MRT

Die Nutzung des intraoperativen MRT in der transsphenoidalen Hypophysenchirurgie erfolgte zunächst mittels Scannern von geringer Feldstärke (0,2 T, Scan-Zeit 8 Minuten) und daher entsprechend eingeschränkter Auflösung. Dennoch erlaubte bei 34 % der Operierten ein intraoperativ durchgeführter Scan die Nachresektion andernfalls zurückgelassenen Resttumors während der primären Operation. Für diese Technik waren spezielle nicht-magnetische Instrumente notwendig (Fahlbusch, Ganslandt et al. 2001).

Der Einsatz der intraoperativen Kernspintomographie wurde in mehreren Studien evaluiert (Bohinski, Warnick et al. 2001, Fahlbusch, Ganslandt et al. 2001, Wolfsberger,

Ba-Ssalamah et al. 2004, Anand, Schwartz et al. 2006, Schwartz, Stieg et al. 2006, Gerlach, du Mesnil de Rochemont et al. 2008).

Die Nachteile der Low-field-Technik (Auflösung, spezielles Instrumentarium) wurden mit Nutzung eines 1,5 T-Gerätes, in das der Patient zur Bilderstellung während der Operation samt Operationstisch hineinrotiert wird, überwunden. Dabei verbleiben die konventionellen mikrochirurgischen Instrumente ausserhalb der sog. 5-Gauss-Linie. Diese Technik, welche auch an die Navigation adaptiert wurde, verbesserte die Resektionsrate von hormoninaktiven Makroadenomen mit suprasellärer Ausdehnung von 58 % auf 82 % (Nimsky, von Keller et al. 2006). Eine Änderung der Operationsstrategie bei lateraler Invasivität der Tumore war in dieser Arbeit nicht ersichtlich.

Bei den im Rahmen der intraoperativen MRT nachgewiesenen Resttumore kann es in den ersten 3 Monaten nach der Operation in bis zu 50% der Fällen zu einer spontanen Schrumpfung des Resttumors kommen (Berkmann, Schlaffer et al. 2013).

Die intraoperative Detektion mittels MRT von präoperativ im MRT nicht sichtbaren Mikroadenomen bei endokrinologisch gesichertem M. Cushing macht per se keinen Sinn.

Die weite Verbreitung des intraoperativen MRT scheitert an den hohen Kosten für die Anschaffung der entsprechenden Geräte.

1.3.3.2.2 Intraoperativer Ultraschall

Die Anwendung des intraoperativen Ultraschalls hingegen ist schnell und vergleichsweise kostengünstig. Sie dient einerseits der Detektion von Mikroadenomen vor Öffnung der Drüse (1.3.3.2.2.a), andererseits der Resektionskontrolle bzw. der Identifikation benachbarter anatomischer Strukturen bei der Operation von Makroadenomen (1.3.3.2.2.b)

1.3.3.2.2.a Detektion von Mikroadenomen durch intraoperativen Ultraschall

Doppman et al. haben im Jahr 1994 die erste Arbeit über die transssphenoidale Verwendung der intraoperativen Sonographie bei der Darstellung von Mikroadenomen veröffentlicht. Ihnen gelang bei 7 von 14 Patienten mittels 2 Sonden (12 und 15MHz) die intraoperative Darstellung der Adenome (Doppman, Ram et al. 1994).

Watson et al. aus derselben Arbeitsgruppe am NIH konnten durch den Einsatz der intrasellären, transduralen, intraoperativen Sonographie mit einer nach ventral gerichteten Sonde (11mm, 12- und 15-MHz) bei Patienten mit M. Cushing und negativem oder unsicherem MRT-Befund präoperativ bei 47 von 68 (69%) Patienten intraoperativ einen Tumor nachweisen. Verglichen mit einem Patientenkollektiv von ebenfalls 68 Patienten mit M. Cushing und negativem MRT vor Einsatz der intraoperativen Sonographie konnte durch Einsatz der intraoperativen Sonographie die Remissionsrate von 84% auf 90% erhöht werden und die Anzahl der notwendigen Hemihypophysektomien von 15 auf 5 reduziert werden. Anhand der histologischen Ergebnisse wurde eine Sensitivität und Spezifität der Methode von 73% und 33% angegeben (Watson, Shawker et al. 1998).

Ram et al. aus der gleichen Arbeitsgruppe haben in einer im Jahr 1999 veröffentlichten Arbeit sowohl die transkranielle Sonographie zur Resektionskontrolle bei Makroadenomen als auch die transssphenoidale Sonographie zur Darstellung von Mikroadenomen nochmals beschrieben (Ram, Bruck et al. 1999).

Schon 3 Jahre zuvor hat diese Autorengruppe mit dem Prototypen einer ähnlichen Sonde (nach ventral gerichtet, 12 MHz) bei einem kleinerem Patienten-kollektiv (28 Patienten, 18 Mikroadenome, alle mit M. Cushing, aber auch 8 Makroadenomen und ein Kraniopharyngeom) ihre ersten Erfahrungen veröffentlicht. Bei 13 von 18 Patienten mit Mikroadenomen konnte der Tumor mittels intraoperativer Sonographie dargestellt werden, die Darstellung des Tumors in der präoperativen Kernspintomographie war nur bei 6 dieser 18 Patienten möglich (Ram, Shawker et al. 1995).

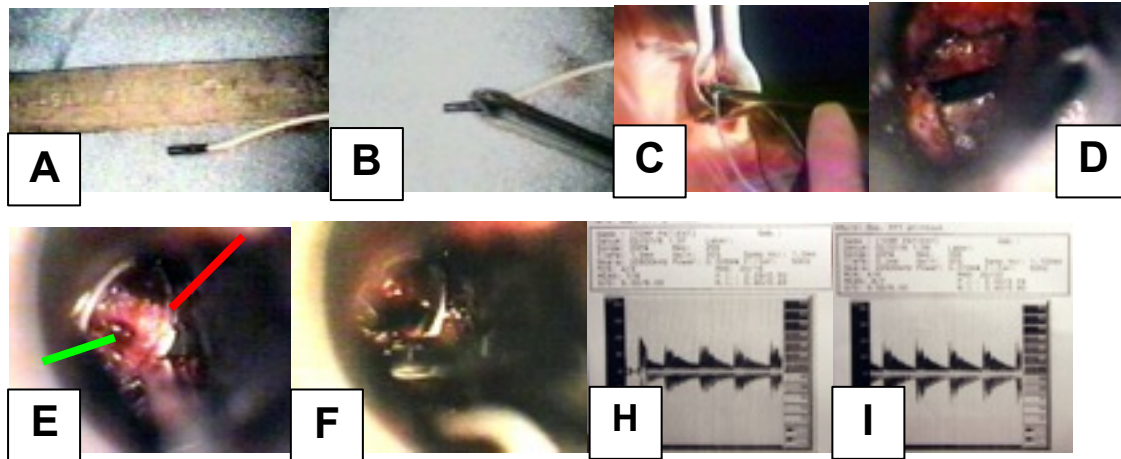
Bei der Publikationsaktivität der Gruppe sind Mehrfachveröffentlichungen einzelner Patienten wahrscheinlich, weswegen die absoluten Zahlen nicht summiert werden sollten.

Knappe et al. gelang es bei einer im Jahr 2011 veröffentlichten Arbeit mit Hilfe einer kommerziell verfügbaren Sonographiesonde (ALOKA, nach ventral gerichtet, 7,5-13 MHz) die Darstellung von Mikroadenomen bei 13 von 17 Patienten mit M. Cushing, davon war bei 3 von insgesamt 4 Patienten das präoperative MRT negativ. Mit Hilfe dieser Methode konnte bei diesem Patientenkollektiv eine 100%-ige Remissionsrate erreicht werden. Durch die frühe Lokalisation des Tumors vor Eröffnung der Hypophyse konnte man auf eine intensive Exploration der Drüse verzichten. Dieses spiegelte sich in einer niedrigen Rate eines zusätzlichen Ausfalls von Hypophysenfunktionen (in 94% der Fälle kam es zu keinem weiteren Ausfall der Hypophysenfunktion) (Knappe, Engelbach et al. 2011).

1.3.3.2.2.b Identifikation der intracavernösen A. carotis interna und Resektionskontrolle bei transsphenoidaler Operation von Hypophysenmakroadenomen

Die Nutzung des Mikrodopplers während neurochirurgischer Operationen wurde zunächst in der Behandlung zerebrovaskulärer Erkrankungen (Aneurysmachirurgie) eingeführt (Gilsbach and Hassler 1984). In der transsphenoidalen Hypophysenchirurgie erfolgte ihr Einsatz durch Lüdecke und Knappe seit 1984 zur Identifikation des intracavernösen Verlaufs der A. carotis interna (Knappe UJ 2000), siehe Abb. 1.2.

Abbildung 1.2 Intraoperative Anwendung des Mikrodopplers in der Hypophysenchirurgie. A 1,5 mm-Sonde. B Manipulation mittels spezieller Haltezange. C Transnasaler Gebrauch. D Mikroskopischer Blick: Sonde nach intrasellär eingeführt mit Orientierung des Sondenkopfes zum rechten Sinus cavernosus. E Mikroskopischer Blick mittels Spiegel an die infiltrierte (→) mediale Wand des linken Sinus cavernosus mit vermutetem Verlauf des intracavernösen Teils der A. carotis interna (→). F Gleiche Operation: Identifikation der Arterie mittels Doppler-Signal, Sondenkopf im Spiegelbild zu erkennen. H Dokumentation des arteriellen Flusssignals mittels 3-mm-Sonde in 1 mm Tiefe und in 0,2 mm Tiefe (I).



Arita et al. haben im Jahr 1998 mit Hilfe einer transsphenoidalen Sonde die Farbdopplersonographie bei insgesamt 23 Patienten (18 Makroadenome, 5 Mikroadenome) sowohl zur Darstellung des Tumors als auch zur Darstellung von benachbarten Strukturen angewendet. Sie waren die ersten, welche die intraoperative Sonographie zur Darstellung und Nachresektion von Makroadenomen benutzt haben (Arita, Kurisu et al. 1998).

Yamasaki et al. haben eine transsphenoidale Dopplersonographie-Sonde bei einer Patientin mit einem STH-produzierenden Hypophysenadenom zur Darstellung der intracavernösen ACI eingesetzt (Yamasaki, Moritake et al. 1996).

Atkinson et al. beschrieben im Jahr 2000 bei einem Patienten mit einem Makroadenom den Einsatz der transkraniellen Sonographie durch zusätzliche Bohrlochtrepantation bei der transsphenoidalen Tumorresektion (Atkinson, Kasperbauer et al. 2000).

Suzuki et al. haben 4 Jahre später bei 5 Patienten (5 Makroadenome >5cm, 2 Adenome mit irregulärem Wachstum) eine Methode zur intraoperativen transkraniellen

Sonographie während des transsphenoidalen Zugangs beschrieben. Durch eine rechts frontale Bohrlochtrepanation wurde während der transsphenoidalen Tumorentfernung eine transdurale Sonographie durchgeführt. Der Tumor und die umliegenden Strukturen konnten während der Tumorentfernung coronar und sagittal dargestellt werden (Suzuki, Asai et al. 2004).

Ota et al. beschrieben im Jahr 2013 den Einsatz der intraoperativen Dopplersonographie bei einer Patientin mit einem Hypophysenmakroadenom während einer endoskopischen, transnasalen Operation (Ota and Mami 2013).

Solheim et al. analysierten bei einem kleinen Patientenkollektiv von 9 Patienten den Einsatz einer seitlich gerichteten Sonographiesonde (4mm, 6.2-14.3 MHz) zur Darstellung von benachbarten Strukturen und Tumorresten. Die Darstellung der ACI im Sinus cavernosus gelang ihnen auf beiden Seiten bei allen 9 Patienten. In manchen Fällen gelang ihnen die Darstellung der Gefäße des vorderen Kreislaufs (A1, A2, A.C.A.) sowie der A. ophthalmica und der Aa. hypophysealis superior und inferior. Die Darstellung der Hypophyse war in 7 von 9 Fällen möglich, sie wurde als hyperechogene Struktur beschrieben. Das Chiasma optikum, der N. okulomotorius und der Hypophysenstiel konnten in einigen Fällen dargestellt werden. Als Hauptquellen für Artefakte und Einschränkung der Bildqualität wurden Luft und Knochen genannt. Blutansammlungen wurden manchmal sonographisch als Tumorrest missdeutet. Die Autoren beschreiben eine zunehmende Erkennung der Strukturen bei zunehmender

Erfahrung, so führte diese Methode bei den letzten 4 Patienten in 3 Fällen zur Nachresektion von Tumorresten (Solheim, Selbekk et al. 2010).

In der vorliegenden Arbeit wird mit einer kommerziell erhältlichen Sonde der Nutzen des intraoperativen Ultraschalls (intraoperative Sonographie, IOS) bei Resektion von Hypophysentumoren untersucht. Bei Einführung der Technik in der Neurochirurgie des Johannes Wesling Klinikums in Minden im Jahr 2008 wurden zum besseren Verständnis der zu erwartenden Darstellung der anatomischen Verhältnisse zunächst eine anatomische Kadaverstudie (2.1.1) und eine MR-tomographische Studie (2.1.2) durchgeführt.

2. Methodik

2.1 Vorversuche

Die angewendete Ultraschalltechnik mit in die Sella nach Resektion der intrasellären Tumorteile eingeführten Sonde ermöglicht den anatomischen Blick von innen (Schallkopf-nah) nach aussen (Schallkopf-fern: para- bzw. suprasellär). Diese Projektion ist bisher für die Anwender der Technik ungewohnt, weswegen zum besseren Verständnis der anatomischen Darstellung 2 umschriebene Vorversuche durchgeführt wurden.

2.1.1 Kadaverstudie

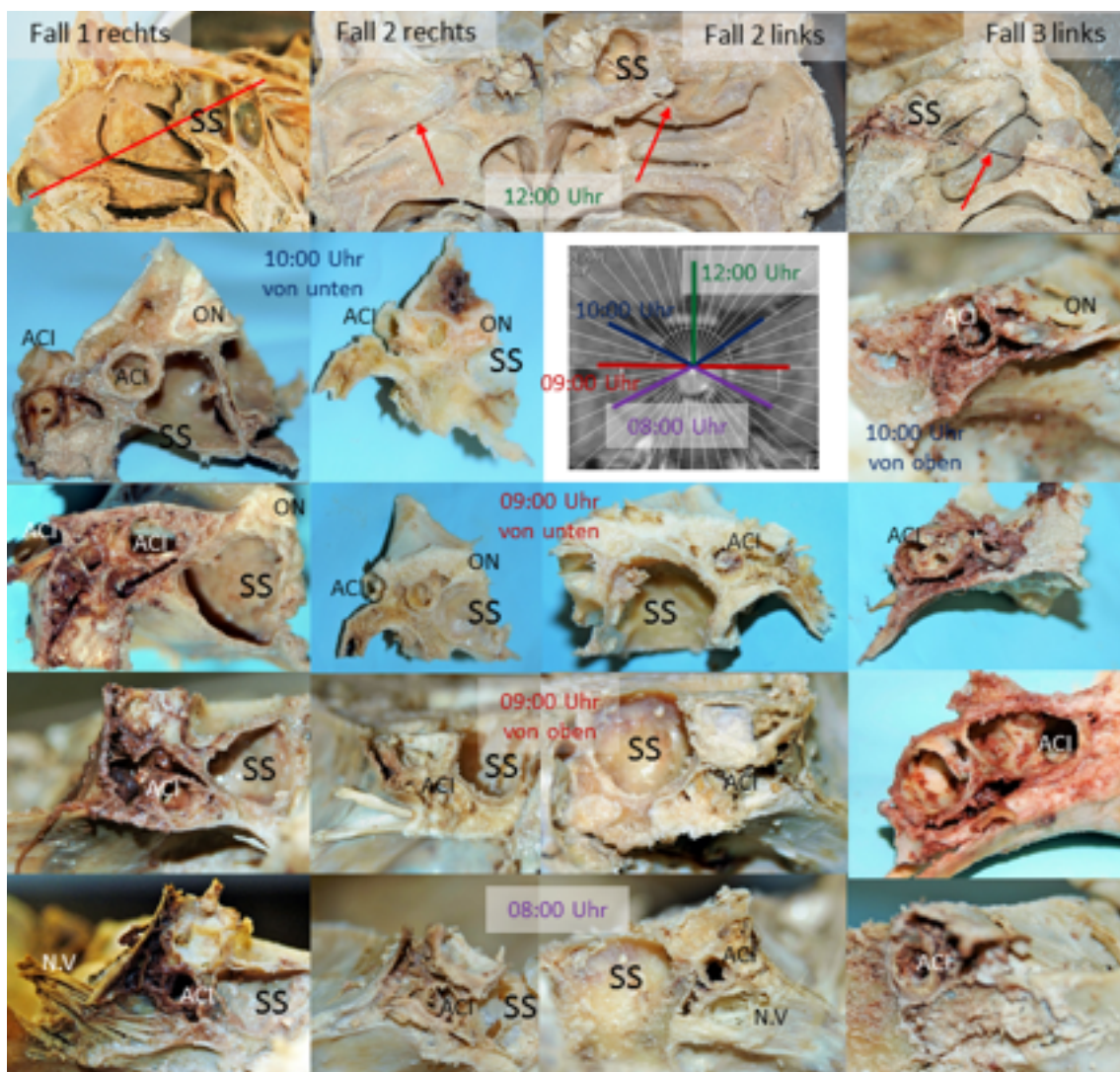
Im anatomischen Institut der Justus Liebig Universität Gießen wurden an 4 mehrfach vorpräparierten Hemi-Schädelbasispräparaten (supraselläre Anteile zuvor entfernt) von 3 Ganzkörper-Dauerspendern (Daten zu Geschlecht und Alter nicht mehr zu erhalten) wie folgt präpariert:

Ausgehend von einer Linie, die vom Naseneingang durch die Sella (vergleiche Abbildung 2.1, erste Reihe) führte, wurden mit oszillierender Säge jeweils 3 Schnitte durch die jeweilige Schädelbasis gelegt, um das paraselläre Kompartiment beurteilen zu können: schräg unten („08.00 Uhr“), horizontal („09:00 Uhr“) und schräg oben („10:00 Uhr“), vergleiche Abb. 2.1, 2. Reihe, 2. Bild von rechts. Dabei wurde, wenn möglich, die dem Schnitt jeweils zugewandte Seite beurteilt („von unten“ und „von oben“).

In Abb. 2.1 werden anhand von Kadaverpräparaten, welche im Rahmen der anatomischen Studie entstanden sind, die verschiedenen parasellären Schnitte, welche bei der IOS zur Darstellung kommen können, veranschaulicht. Hierbei sind Sinus sphenoidalis (SS), die intracavernöse A. carotis interna (ACI), der N. optikus im Optikuskanal (ON) und der N. trigeminus (N.V) markiert. Die zweite Reihe demonstriert die Verhältnisse nach schräg oben (10:00 Uhr), die dritte und vierte Reihe den Blick direkt nach lateral (09:00 Uhr) und die fünfte Reihe den Blick nach schräg unten (08:00 Uhr).

Trotz des relativ schlechten Erhaltungszustandes der mehrfach vorpräparierten Präparate wird deutlich, daß sowohl interindividuelle (zwischen den 3 Fällen) als auch intraindividuelle (beide Seiten von Fall 2) bestehen und somit auch bei der IOS zu erwarten sind.

Abb. 2.1 Synopsis der Kadaverstudie zur anatomischen Darstellung der parasellären Projektionen bei intracavitärer IOS i.R. transsphenoidaler Hypophysenchirurgie. Betrachtet werden die anatomischen Beziehungen zwischen Sella turcica, Sinus sphenoidalis (SS), intracavernöser A. carotis interna (ACI), N.optikus (NO) und N. trigeminus (N.V). Spalte 1: Fall 1, rechte Seite. Spalte 2: Fall 2, rechte Seite. Spalte 3: Fall 2, linke Seite. Spalte 4: Fall 3, linke Seite. Reihe 1: Blick auf die mediane Sagittalebene der Schädelhälften (Orientierung im coronaren MRT-Schnitt in der 2. Reihe, Spalte 3: „12:00 Uhr“) mit Verdeutlichung der Sägelinie nach lateral (Reihen 2 bis 5): in Spalte 1 rot eingezeichnet, ansonsten mit rotem Pfeil markiert. Reihe 2: Blick von caudal („unten“) auf von der Mitte her schräg nach oben gesägtem oberem Block (Orientierung „10 Uhr“, nicht vorhanden für Fall 2, linke Seite). Reihe 3 und 4 verdeutlichen die einander zugewandten Schnittebenen der benachbarten Blöcke Horizontalschnitt



(Orientierung „09:00 Uhr“): oberer Block von caudal gesehen („von unten“, Reihe 3) und unterer Block von rostral gesehen („von oben“, Reihe 4). Reihe 5 zeigt die Aufsicht auf den untersten Block von rostral, der nach schräg unten gesägt worden war (Orientierung „08:00 Uhr“). Die anatomischen Beziehungen der Strukturen zueinander differieren sowohl zwischen den 3 Fällen (interindividuelle Unterschiede) als auch zwischen den beiden Seiten von Fall 2 (fehlende Spiegelbildlichkeit, intraindividuelle Unterschiede).

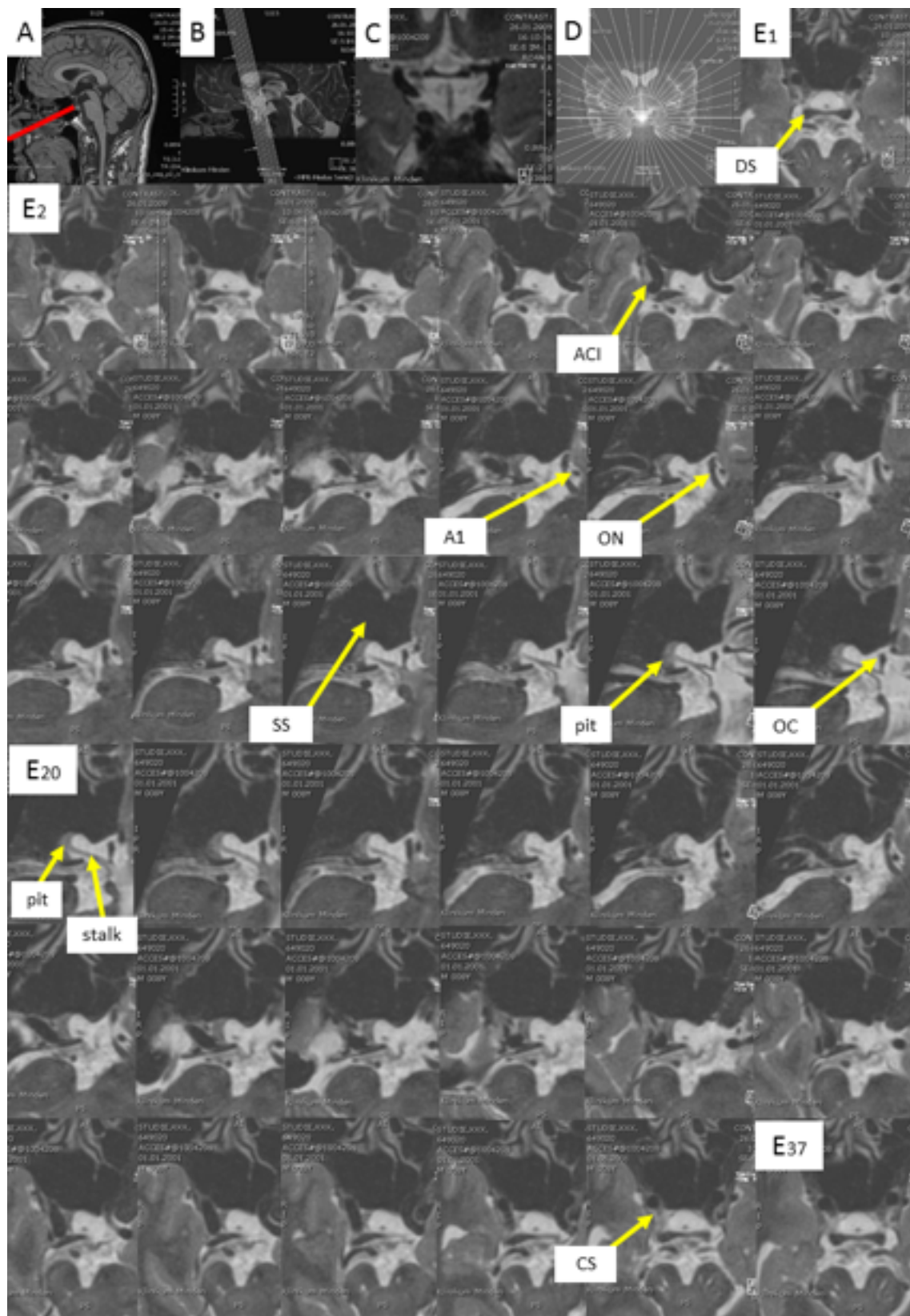
2.1.2 MR-tomographische Voruntersuchung zur Veranschaulichung der para- und suprasellären Projektionen der intracavitären Sonographie während transsphenoidaler Hypophysenoperationen

Die Untersuchung eines 47-jährigen, männlichen Freiwilligen ohne endokrinologische Vorerkrankung erfolgte in einem 1,5 T MR-Tomogramm (Siemens, Erlangen, Deutschland). Bei der Messung handelt es sich um eine T2-gewichtete 3d Turbo Spinecho Sequenz mit variablem Flipwinkel (SPACE) und isometrischen Voxeln, die dann in radiären Schichtrichtungen rekonstruiert wurde (TR: 1200 ms, TE: 147 ms, Turbo-Faktor: 87, Voxelgröße: 0.8 x 0.8 x 0.8 mm³, Bild ohne Gadolinium-Gabe). Die Orientierung der Schnitte erfolgte axial zirkulär um eine Linie zwischen Naseneingang und Sella (rot Abb. 2.2.A) senkrecht zu etwas nach vorn geneigter coronarer Schnittführung (Abb. 2.2.B und C) in 10 Grad-Schritten (Abb. 2.2.D), ausgehend vom Horizontalschnitt (2.2.E1) um dort nach Rotation im Uhrzeigersinn um die in Abb. 2.2.A gezeigte Achse wieder zu enden (Abb. 2.2.E37).

In den daraus resultierenden axial rotierten Schnitten (Abb. 2.2.E1-37) lassen sich die anatomischen Strukturen nachverfolgen:

Hypophyse (pit), Hypophysenstiel (stalk), Dorsum sellae (DS), Sinus sphenoidalis (SS), Sinus cavernosus (CS), A. carotis interna (ACI), A1-Segment der A. cerebri anterior (A1), N. optikus (ON), Chiasma optikum (OC). Das erste Bild in der 5. Reihe (Abb. 2.2.E20) zeigt nahezu eine sagittale Projektion mit Darstellung u.a. des Hypophysenstiels. Von Abb. 2.2.E1 bis E20 projizieren sich die anatomischen Strukturen in der jeweils linken Bildhälfte schrittweise aufwärts, von Abb. 2.2.E21 bis 37 abwärts. Das „Wandern“ der einzelnen anatomischen Strukturen durch die MR-Bilder lässt sich sehr gut nachvollziehen und kommt der intraoperativen Ultraschalldarstellung beim Rotieren der Sonde recht nahe.

Abb. 2.2 Synopsis der MR-tomographischen Studie zur Veranschaulichung Projektionen bei IOS in der Hypophysenchirurgie. Details siehe Text.



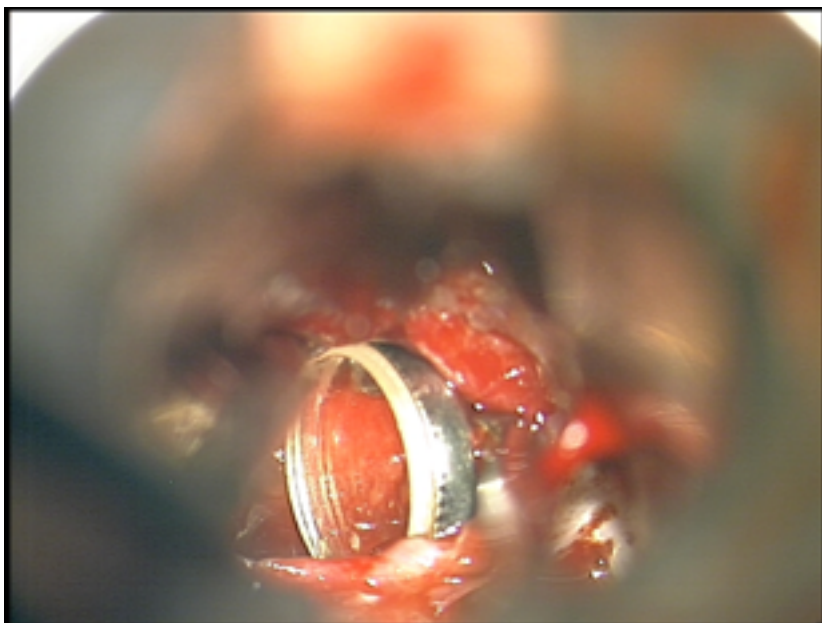
2.2 Technik der intraoperativen, intracavitären Sonographie (IOS) während mikrochirurgischer, transsphenoidaler Hypophysenoperationen

2.2.1 OP-Technik

Sämtliche Operationen von Raumforderungen der Sella-Region im Beobachtungszeitraum von 2009 bis 2013 wurden auf direkt transnasal-transsphenoidalem Wege in mikrochirurgischer Technik von einem Operateur (UJK) in modifizierter Lüdecke-Hardy-Technik (Lüdecke 1986) durchgeführt. Dabei wurden das von Lüdecke entwickelte mikrochirurgische Instrumentarium, die Spekula und das Spülsaigersystem (Fa. Link, Norderstedt, Deutschland), ein Hochleistungsmikroskop mit Möglichkeit der Video- und Bilddokumentation (Pentero®, Fa. Zeiss, Oberkochen, Deutschland) sowie regelhaft die Neuronavigation (Kolibri®, Fa. BrainLab, Feldkirchen, Deutschland) eingesetzt.

Standardmäßig wurde ein Spiegel (mit Spülsaiger gegen das Beschlagen) eingesetzt, um zusätzlich eine indirekte Sicht nach supra- oder parasellär zu bekommen (Abb. 2.3).

Abb. 2.3 Einsatz des Spiegels, intraoperativer Blick auf die mediale Wand des rechten Sinus cavernosus



2.2.2 Gerätetechnik der intraoperativen, intracavitären Sonographie

Das eingesetzte Sonographiegerät war das Aloka SSD 3500 (Fa. Aloka, jetzt Hitachi, Wiesbaden, Deutschland). Sonde und Gerät ermöglichen neben dem B-Modus auch die Nutzung der Dopplertechnik im Flow-Modus und den sog. Power-Flow. Bei Nutzung des Flow-Modus sinkt im Vergleich zum B-Modus die Frequenz des Ultraschallkopfes und damit auch die Schallkopf-nahe Auflösung der Bildgebung.

Die eingesetzte Sonographiesonde (sog. „spinal probe“, Code UST-533, Fa. Aloka, jetzt Hitachi, Wiesbaden, Deutschland) war eine direkt-Kontakt-Sonde mit seitlich abstrahlendem Kopf (Abb. 2.4). Der Kopf der Sonde hat die Ausmaße 17.6 x 6.9 x 9.4 mm. Die Sonde arbeitet in einer Frequenzbreite von 4-13 MHz und verfügt über eine manuell einstellbare Tiefe von bis zu 20 mm. Die farbkodierte Dopplersonographie ist in einer Frequenz von 6 MHz möglich. Das relativ steife Tragekabel ermöglicht das sichere Einfügen der Sonde in die Sella und die Rotation der Sonde in alle Richtungen sowie das Andrücken an die jeweilige Grenzschicht mit einem 2. Instrument (z.B. dem Spülsauger), es hat einen Durchmesser von 3 mm. Die Sonde ist Gas- und chemisch sterilisierbar.

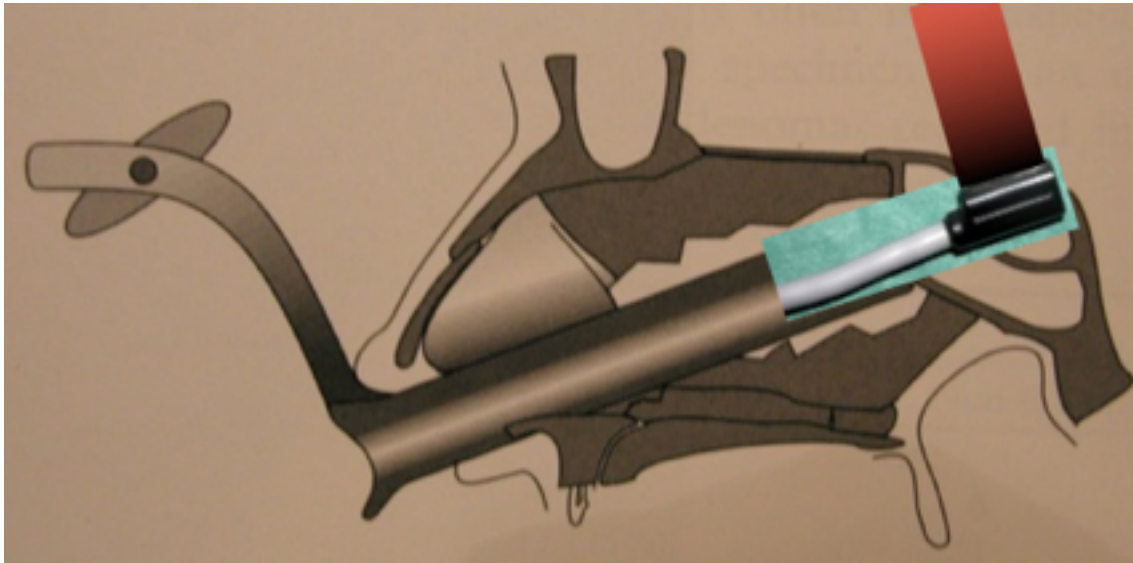
Abb. 2.4 Sonographiesonde (Code UST-533, Hitachi Aloka,). Details siehe Text.



2.2.3 Technik der intraoperativen Anwendung der intracavitären Sonographie

Nach Entfernung mindestens des intrasellären Anteils des Tumors wurde die Sonde in die Sella eingeführt. Abb. 2.5 demonstriert die Lage der Sonde in der Sella.

Abb. 2.5 Lage der Sonde in der Sella, das senkrecht zur Kabelachse ausgerichtete Ultraschallfeld ist rot markiert



Durch Drehung der Sonde um die eigene Achse ist es möglich, sowohl nach suprasellär als auch nach parasellär zu sonographieren. Abb. 2.6 veranschaulicht an einem coronaren T1-MRT-Bild eines gesunden Probanden die verschiedenen möglichen Ausrichtungen der Sonde (vergl. 2.1.2). Die roten Balken zeigen die Ausrichtungen, welche standardmäßig durchgeführt wurden.

Abb. 2.6 Ausrichtung der Sonde

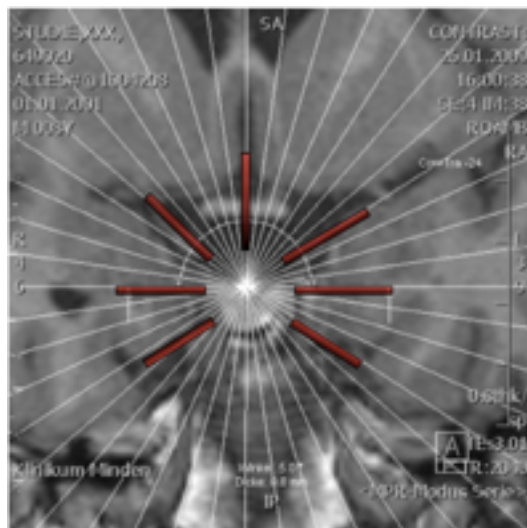
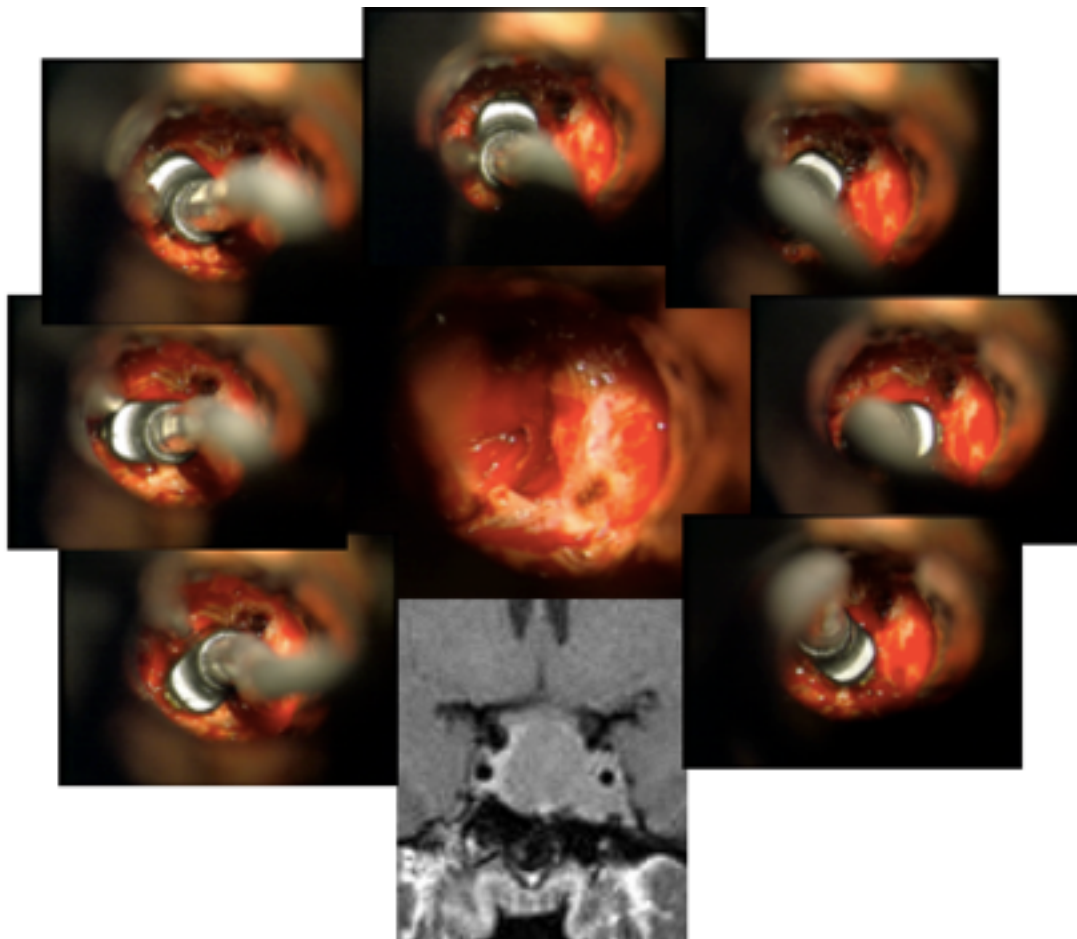


Abb. 2.7 veranschaulicht anhand von intraoperativen Aufnahmen durch das Operationsmikroskop die Lage der Sonde in der Sella nach Ausräumung des intrasellären Anteils des Tumors und die verschiedenen Ausrichtungen, bei denen die Sonographie durchgeführt wurde. Der Operateur sitzt vor dem Patienten, daher ergibt sich folgende Orientierung: oben = rostral, unten = basal, links im Bild = rechts im Patienten und vice versa.

Abb. 2.7 Intraoperative Lage der Sonde, Standard-Projektionen der IOS

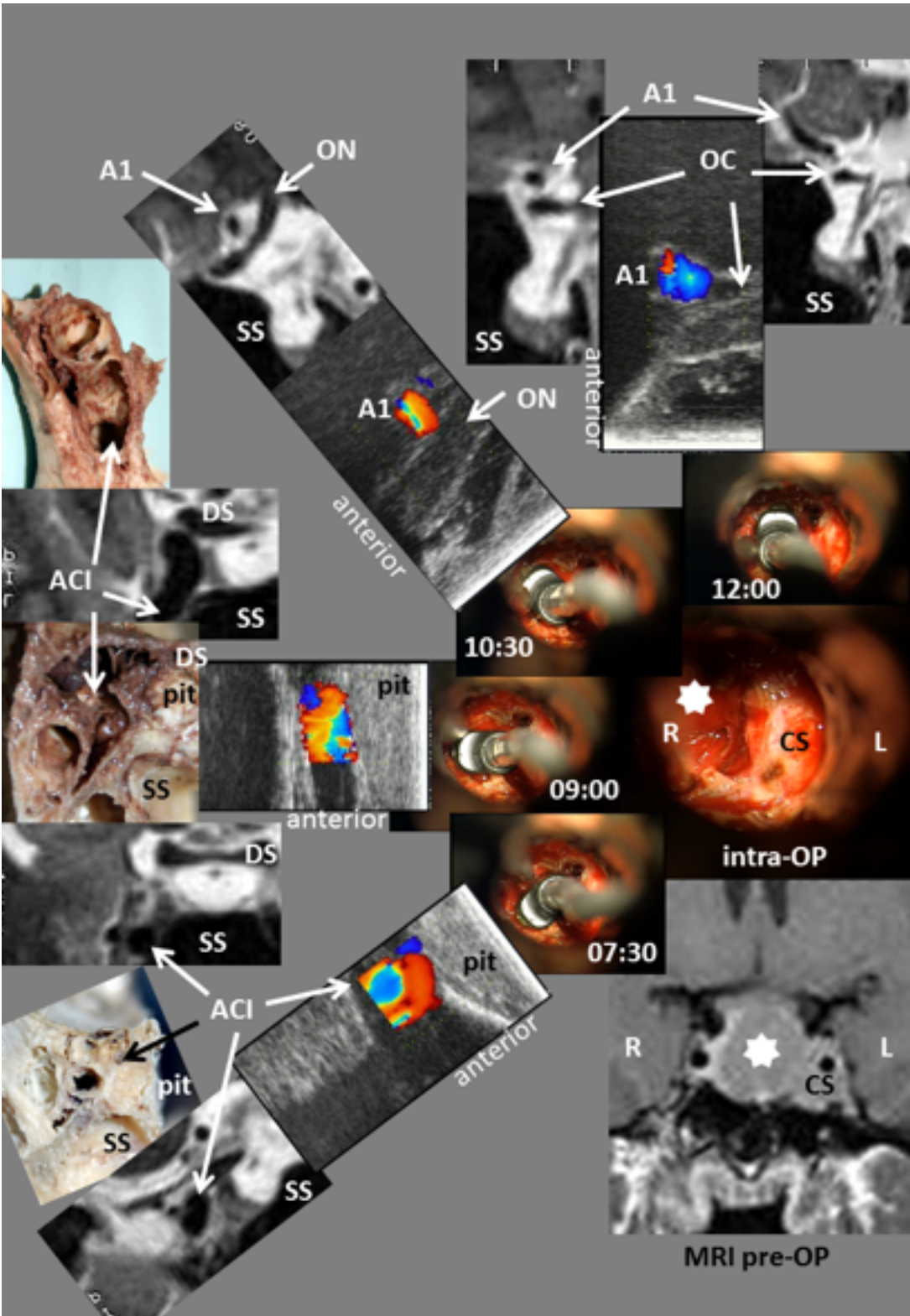


Das Bild im Zentrum zeigt die ausgeräumte Sella, die umliegenden Bilder zeigen die standardmäßig bei allen Patienten durchgeführten Ausrichtungen der Sonde. Im unteren Bild ist ein präoperatives, coronares post-Gd-T1-MRT-Bild des Patienten, bei dem diese Sonographie durchgeführt wurde. Man sieht die Kompression des Chiasma opticums und Infiltration des linken sinus cavernosus (hier Knosp ° III). Die zusammengedrückte Hypophyse ist nach rechts verdrängt. Die Aufnahmen wurden intraoperativ durch das Operationsmikroskop aufgenommen.

Die Sonographie wurde in allen Ausrichtungen im Standard (B Modus)- und Flow-Modus durchgeführt und im JPEG-Format jeweils als Standbild dokumentiert. Mit dem SSD 3500 ist der Video-Betrachtungsmodus, nicht aber dessen Abspeicherung möglich. In den Fällen, bei denen nach Einschätzung des Operateurs ein resektabler Resttumor dargestellt wurde, wurde nach Ausmessung des Abstandes zu den benachbarten Strukturen nachreseziert. Die Sonographie wurde danach beliebig wiederholt bis der Operateur subjektiv ein zufriedenstellendes Ergebnis erreichen konnte. Anhand der letzten IOS am Ende der Operation, welche immer durchgeführt wurde, wurde die Einschätzung bzgl. Radikalität festgelegt. Die Entscheidung zum Einsatz der Sonde zur Resektionskontrolle wurde intraoperativ in Abhängigkeit von den anatomischen Gegebenheiten (z. B. ausreichende Größe der Resektionshöhle) getroffen.

Die korrespondierenden Sonographie-Aufnahmen der einzelnen Ausrichtungen werden genauer in Teil eins der Ergebnisse dargestellt. Hier folgt die Synopsis der Vorversuche und die Korrelation mit der IOS-Anatomie als Kollage (Abb. 2.8).

Abb. 2.8 Kollage der aus den Vorversuchen gewonnenen anatomischen Korrelate (Kadaver und MRT) mit den jeweiligen US-Ausrichtungen bei einem individuellen OP-Fall: N. optikus (ON), Chiasma optikum (OC), A. carotis interna (ACI), A1-Segment der A. cerebri anterior (A1), Hypophyse (pit), Sinus cavernosus (CS), Sinus sphenoidalis (SS). Gleicher Pat. wie Abb. 2.7, die ausgeräumte Sella ist mit * markiert.



2.3 Patientenselektion und Datenerhebung

Eingeschlossen in der Studie wurden Patienten, welche zwischen 2009 und 2013 in der neurochirurgischen Klinik des Johannes Wesling Klinikums in Minden mikrochirurgisch, transnasal transsphenoidal operiert wurden, bei denen die intraoperative Sonographie (IOS) zur Darstellung von benachbarten Strukturen und zur Resektionskontrolle zum Einsatz kam.

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv anhand der Patientenakten und der vorliegenden Bildgebung. Darüber hinaus wurden mit dem Ziel Verbesserung der Datendichte die zuweisenden Endokrinologen oder Hausärzte kontaktiert, wenn die Nachuntersuchungen zu den gewünschten Zeitpunkten nicht vorlagen.

Dokumentation als Stammdaten:

- Name
- Geburtsdatum
- Geschlecht
- Operationsdatum
- Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Operation.

Dokumentation als präoperative Daten:

- Größe des Tumors (Mikroadenom versus Makroadenom, Größe in mm)
- paraselläre und supraselläre Ausdehnung (Anhand der präoperativen MRT-Aufnahmen)
- Art der Indikator-Operation (primäre OP oder Re-OP)
- präoperativer endokrinologische Status.

Dokumentation als intraoperativ gewonnene Daten:

- Art der benutzen Neuronavigation
- intraoperative Angabe über sichtbaren Tumorrest (direkte und/oder indirekte Visualisierung) und im Ultraschall sichtbaren Tumorrest supra- oder parasellär
- intraoperative Einschätzung der Radikalität der Tumorsektion durch den Operateur anhand der am Ende der Operation durchgeführten IOS
- Angabe über Nachresektion nach IOS
- IOS-Befunde nach Nachresektion (parasellär und suprasellär)
- Angabe möglicher Störfaktoren für die IOS
- intraoperativer Liquorfluss.

Dokumentation früh postoperativer Daten (innerhalb des stationären Aufenthaltes der Indikator-Operation):

- postoperatives MRT innerhalb 72 Stunden (erste postoperative MRT-Untersuchung)
- postoperative Komplikationen
- postoperativer Diabetes insipidus
- Tumorhistologie.

Dokumentation des Follow-Up:

- Folge-MRT 3 bis 6 Monate postoperativ (zweite postoperative MRT Untersuchung)

- ggf. Folge-MRT am Ende des Follow-Up (dritte postoperative MRT Untersuchung)
- endokrinologischer Status 3 bis 6 Monate post-OP
- ggf. endokrinologischer Status am Ende des Follow-Up
- ggf. Rezidiv/Progress der Tumorerkrankung
- ggf. weitere Therapie.

Die Beurteilung der MRT-Aufnahmen sowohl präoperativ als auch postoperativ erfolgte in Zusammenarbeit mit einem unabhängigen Neuroradiologen im Rahmen der gemeinsamen neurochirurgischen/neuroradiologischen Besprechungen.

Zur Einschätzung der Hypophysenfunktion wurde die Substitution der corticotropen-, thyreotropen Achse und des Hypophysenhinterlappens dokumentiert. Die endokrinologische Betreuung erfolgte ambulant durch die niedergelassenen Endokrinologen.

Als Vergleichsstandard zur Beurteilung der Radikalität wurde das MRT nach 3 bis 6 Monaten (zweite postoperative MRT Untersuchung) definiert. Sowohl die intraoperative Angaben mittels IOS bezüglich möglichem Tumorrest bzw. Radikalität als auch die Ergebnisse des frühen postoperativen MRT (erste postoperative MRT Untersuchung) wurden damit verglichen.

2.4 Statistische Analyse

Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden zunächst Häufigkeitsanalysen durchgeführt:

- radiologische Radikalität nach 3 bis 6 Monaten, Korrelation mit Knosp-Grad
- Angaben zur eingeschätzten Radikalität im früh postoperativen MRT

- Angaben zur Radikalität durch IOS
- Häufigkeit der durch den Einsatz der IOS durchgeführten Nachresektion
- Radikalitätsrate ohne Einsatz der IOS (nach Abzug der Fälle, bei denen durch die Nachresektion eine Radikalität erreicht wurde)
- Häufigkeit der verschiedenen Störfaktoren der IOS
- endokrinologische Remission nach 3 bis 6 Monaten bei vorbestehendem Hypersekretionssyndrom, Korrelation mit Knosp-Grad
- Häufigkeit von radiologischem Progress bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit
- Häufigkeit des radiologischen Rezidivs bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit
- Rezidivhäufigkeit bei Hypersekretionssyndrom bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit
- Häufigkeit der bei oder nach den Operationen aufgetretenen Komplikationen.

Die vergleichende Statistik bewertet die Relation der Angaben zur Radikalität der Tumorresektion bzw. zur Vorhersage von sichtbaren Tumorresten (suprasellär oder parasellär) bei intentioneller Teilresektion zwischen IOS, frühem MRT und MRT nach 3 bis 6 Monaten (Bewertungsstandard):

- richtig negativ
- richtig positiv
- falsch negativ
- falsch positiv.

Mittels eines Internet-Providers (<http://www.psychometrica.de>) wurden folgende Parameter errechnet:

-
- Sensitivität der IOS und des frühen MRTs
 - Spezifität der IOS und des frühen MRTs
 - positiver prädiktiver Wert der IOS und des frühen MRTs
 - negativer prädiktive Wert der IOS und des frühen MRTs
 - Trefferquote der IOS und des frühen MRTs
 - RAZ-Index der IOS und des frühen MRTs

Bei den Fällen, bei denen sowohl durch IOS als auch durch die frühe MRT-Kontrolle ein Resttumor nachgewiesen wurde, wurde errechnet, inwieweit die Angabe bzgl. der Lokalisation des Resttumors (parasellär rechts, parasellär links, suprasellär, infrasellär) übereinstimmte.

Schließlich wurde anhand der erhobenen Daten die Häufigkeit einer Verbesserung oder Verschlechterung der notwendigen Substitution der corticotropen Achse, der thyreotropen Achse sowie der Hinterlappenhormone sowohl perioperativ (Vergleich der präoperativen Daten mit den Daten 3 bis 6 Monate nach der Operation) als auch ggf. am Ende der Nachbeobachtungsdauer bestimmt.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

In der Zeit zwischen Januar 2009 und Dezember 2013 (5 Jahre) wurden in der neurochirurgischen Klinik der Mühlenkreiskliniken in Minden 286 Operationen an sellären Prozessen mikrochirurgisch, transnasal transsphenoidal durchgeführt.

Die intraoperative Sonographie (IOS) zur Darstellung von benachbarten Strukturen und zur Resektionskontrolle mit senkrecht zur Sondenachse liegendem Arbeitsbereich wie unter 2.2.2 und 2.2.3 beschrieben kam bei 146 Operationen (51%) zum Einsatz (bei 138 Patienten). Die Sonde wurde nach Abschluss der Resektion der intrasellären und gut erreichbaren para- und suprasellären Tumoranteile in die Sella eingeführt, einerseits um nachzuprüfen, ob Restgewebe parasellär vorliegt und eine weitere Resektion parasellär möglich wäre (Abstand zur intracavernösen A. carotis interna), andererseits, ob die supraselläre Resektion komplett ist (Darstellung der Sehnerven). Im Falle von Nachresektionen nach intraoperativem Ultraschall wurde der Situs danach nochmals mit dem Ultraschall untersucht.

In 63 Fällen kam der intraoperative Ultraschall mit der sog. transsphenoidalen Sonde (Schallfeld in Verlängerung der Sondenachse zum Blick in die Hypophyse) zur Detektion von Mikroadenomen (Knappe, Engelbach et al. 2011) zum Einsatz. In 75 Fällen wurde bei relativ kleinen Makroadenomen kein intraoperativer Ultraschall durchgeführt (erwartete Resektionshöhle zu klein, um die Sonde nach intrasellär einführen zu können). In 3 Fällen kamen beide Sonden zum Einsatz.

Bei 30 der 146 konsekutiv wie unter 2.2.2 und 2.2.3 beschriebenen Operationen war zum Zeitpunkt der Datenerhebung trotz intensiver Nachforschungen kein Mindest-Follow Up inklusive MRT-Kontrolle nach 3 bis 6 Monaten vorhanden. Bei 3 Fällen war wegen liegendem Schrittmacher oder wegen Adipositas keine MRT-Untersuchung durchführbar.

113 Operationen bei 107 Patienten erfüllten die Voraussetzungen und wurden in der Studie eingeschlossen. Die Auswertungen bezüglich des Vergleichs der Angaben zur Resektionsradikalität beziehen sich auf die jeweiligen Operationen.

Von den 113 Operationen waren 58 Operationen (51%) bei männlichen und 55 Operationen (49%) bei weiblichen Patienten. Das Alter bei der Operation war zwischen 14 und 81 Jahre, der Mittelwert betrug 53,1 Jahre, die Standardabweichung betrug 15,3 Jahre.

Hiervon waren 110 Operationen bei Hypophysenadenomen und 3 Operationen bei anderen Pathologien (1 Rathkesche Zyste, 1 Kraniopharyngeom, 1 Xanthogranulom). Von den 110 Operationen bei Hypophysenadenomen waren 69 Operationen bei hormoninaktiven und 41 Operationen bei hormonaktiven Hypophysenadenomen. Von den 41 Operationen bei hormonaktiven Hypophysenadenomen waren 23 Operationen bei Patienten mit Akromegalie, 7 Operationen bei Patienten mit M. Cushing, 5 Operationen bei Patienten mit Prolaktinom, 5 Operationen bei Patienten mit TSHom und 1 Operation bei einem Patienten mit Nelson-Syndrom. Von den 110 Operationen bei Hypophysenadenomen waren 103 Operationen bei Makroadenomen und 7 Operationen bei Mikroadenomen. Der maximale Durchmesser lag zwischen 3 und 85 mm, der Mittelwert betrug 26,6 mm, die Standardabweichung betrug 12,7 mm. Von den 110 Operationen bei Hypophysenadenomen waren 29 Operationen bei Knosp ° 0-Adenomen, 15 Operationen bei Knosp ° I-, 29 Operationen bei Knosp ° II-, 24 Operationen bei Knosp ° III- und 13 Operationen bei Knosp ° IV-Adenomen. Von den 113 Operationen handelte es sich bei 31 Operationen (27 %) um Patienten, welche zuvor an einem sellären Prozess voroperiert waren. In allen Fällen wurde eine MRT-Navigation benutzt. Die Follow Up Dauer war 3-49 Monate, der Mittelwert betrug 17,1 Monate, die Standardabweichung betrug 12,4 Monate.

Im Folgenden wird die prozentuale Verteilung des Patientenkollektivs mit Hilfe von Kreisdiagrammen dargestellt.

Abb. 3.1 Verteilung des Patientenkollektivs nach Diagnose

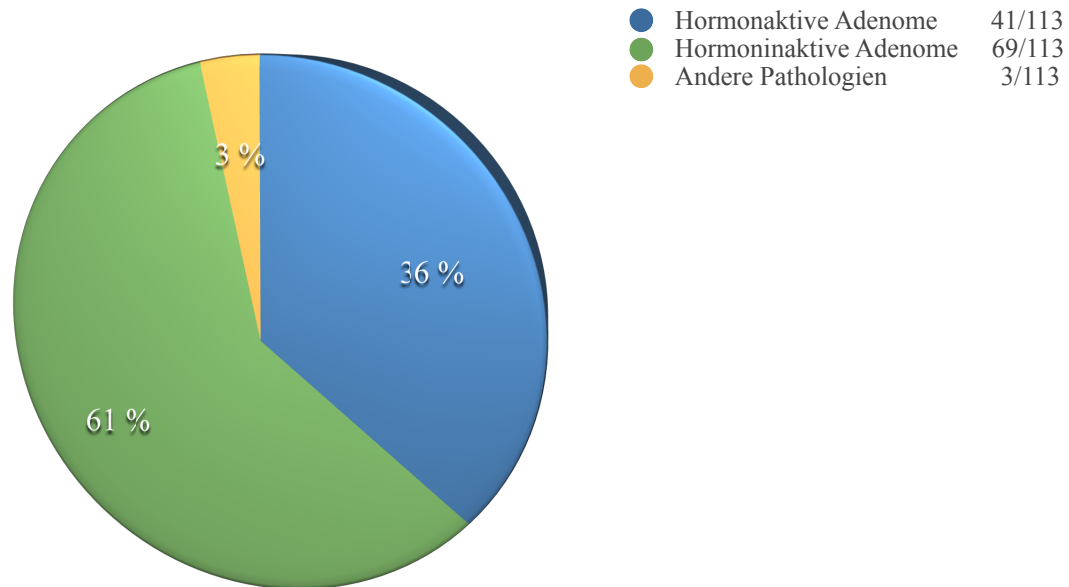


Abb. 3.2 Verteilung der Hypophysenadenome nach Knosp °

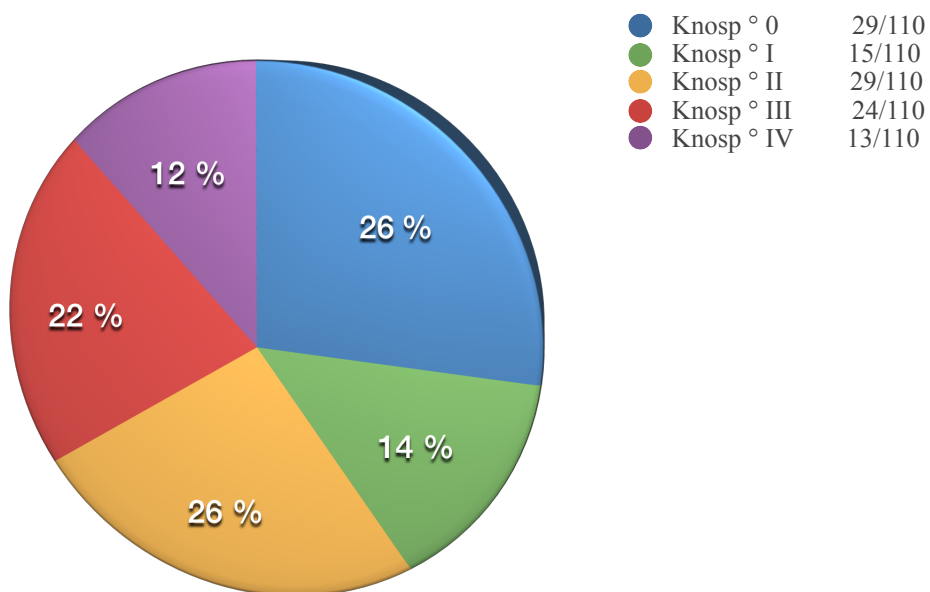
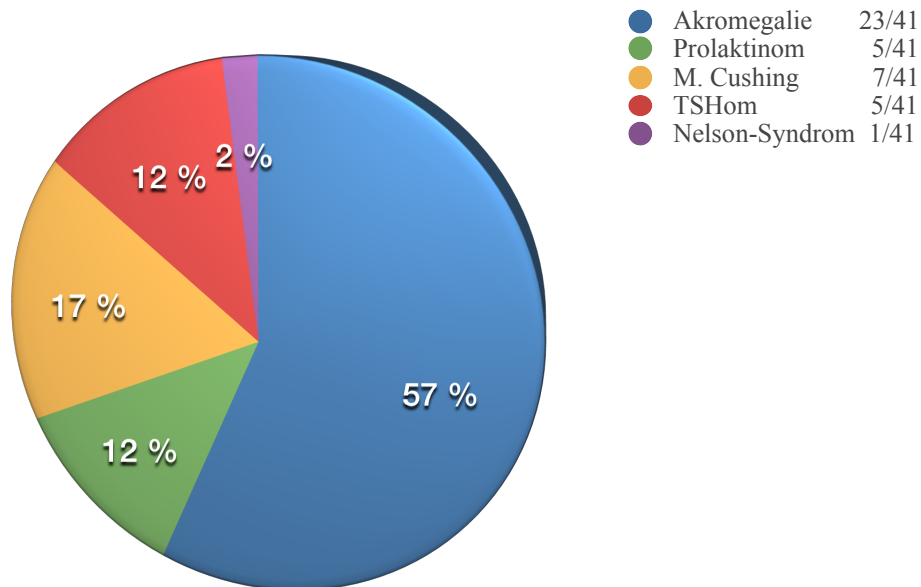


Abb. 3.3 Verteilung der hormonaktiven Hypophysenadenome nach Diagnose



Im folgenden wird die prozentuale Verteilung der perisellären Ausdehnung nach Knosp[°] mit Hilfe von Säulendiagrammen dargestellt.

Abb. 3.4 Periselläre Ausdehnung bei Knosp[°] 0

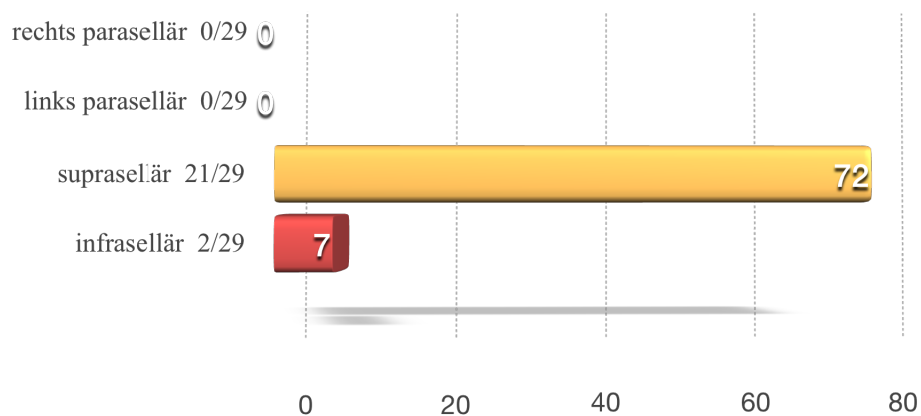


Abb. 3.5 Periselläre Ausdehnung bei Knosp ° I

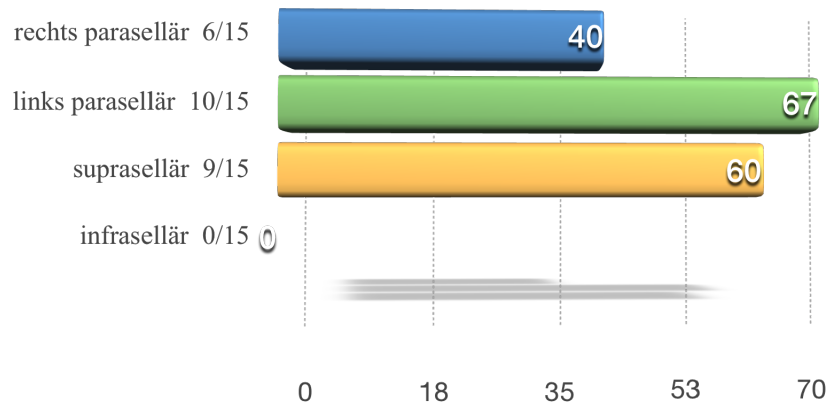


Abb. 3.6 Periselläre Ausdehnung bei Knosp ° II

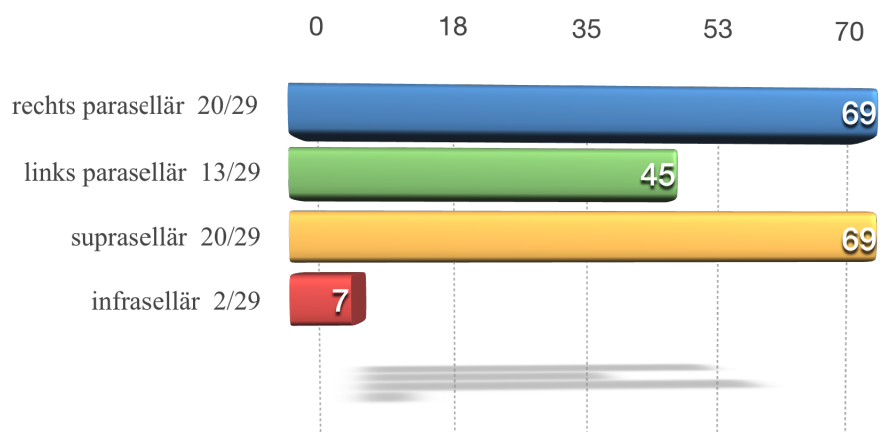


Abb. 3.7 Periselläre Ausdehnung bei Knosp ° III

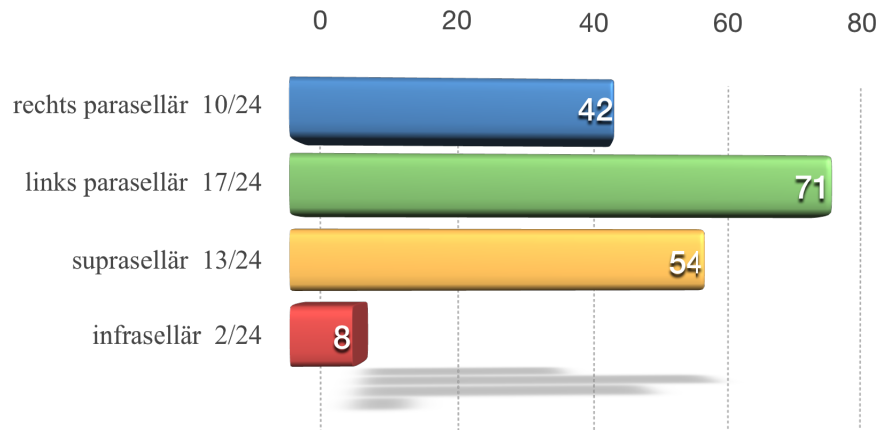
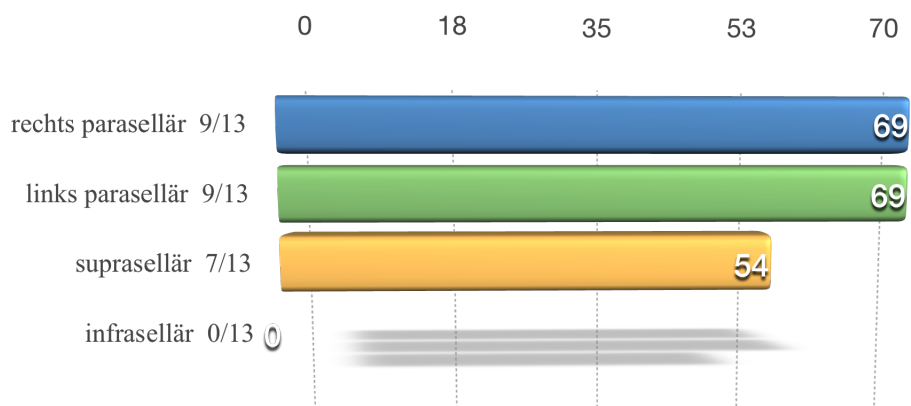


Abb. 3.8 Periselläre Ausdehnung bei Knosp ° IV



3.2 Anatomische Korrelation

Um die anatomischen Strukturen, welche durch die IOS dargestellt werden konnten, zu veranschaulichen, werden hier die Standardausrichtungen der Sonographiesonde (siehe Abb. 2.4) einzeln besprochen.

Abb. 3.9



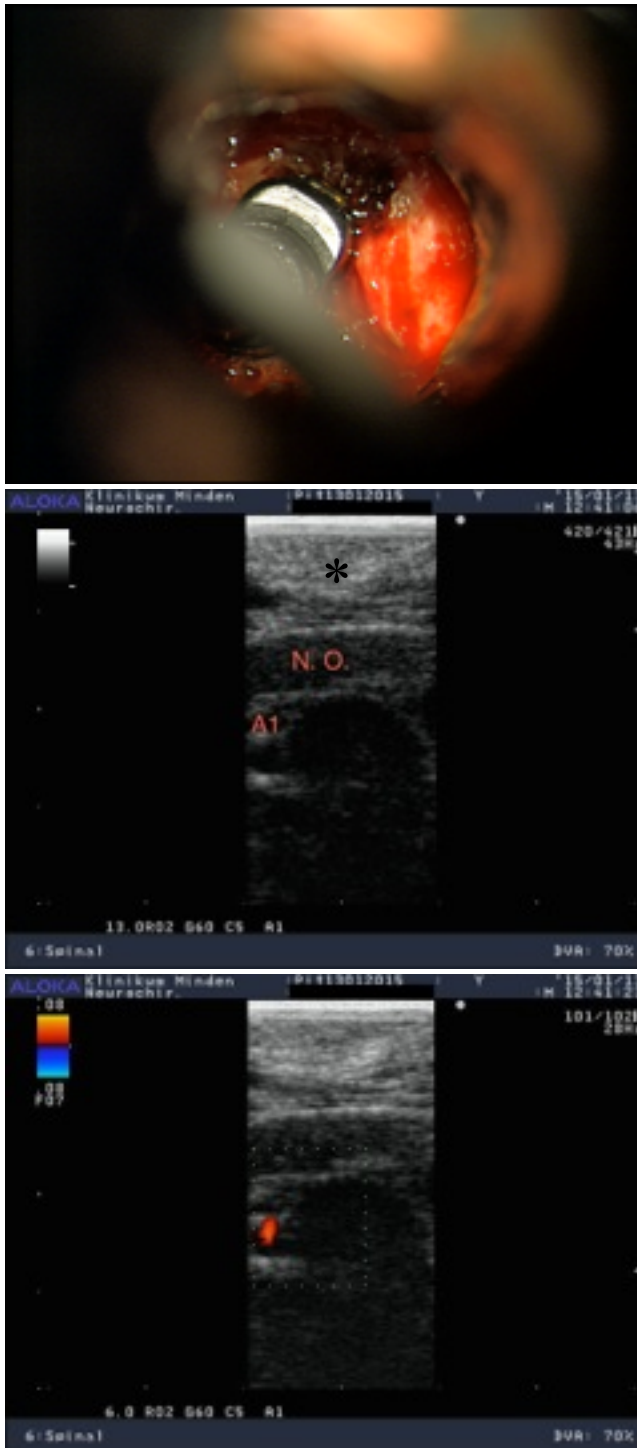
Im oberen Bild wird die Lage der Sonde durch das Operationsmikroskop mit Ausrichtung nach unten links (vom Patienten aus gesehen) nach Ausräumung des intrasellären Anteils des Tumors dargestellt. Im mittleren Bild wird die dazu korrelierende Sonographie-Aufnahme in B-Modus dargestellt. Dabei ist oben sondennah und unten sondenfern. Nach einer feinen Schicht, welcher der Resthypophyse entspricht, kommt die A. carotis interna (ACI) im cavernösen Anteil zur Darstellung. Im unteren Bild wird die ACI mit Hilfe der farbkodierten Dopplersonographie dargestellt.

Abb. 3.10



Im oberen Bild ist die nach horizontal links ausgerichtete Sonde nach Ausräumung der Sella dargestellt. Das mittlere Bild zeigt die hierzu korrelierende Aufnahme in B-Modus. Der cavernöse Anteil der linken ACI ist im Längsschnitt angetroffen. Im unteren Bild wird die linke ACI mit Hilfe der farbkodierten Dopplersonographie dargestellt.

Abb. 3.11



Im oberen Bild sieht man die nach oben links ausgerichtete Sonde. Das mittlere Bild zeigt die entsprechende Aufnahme im B-Modus. Sondennah (oben) sieht man einen Resttumor (*) caudal vom linken Nervus opticus (N. O.). Rostral davon (weiter unten im Bild) sieht man die suprachiasmatische Zisterne und das hier verlaufende A1 Segment der A. cerebri anterior links. Im unteren Bild ist das linke A1 Segment mit Hilfe der farbkodierten Dopplersonographie (Flow) dargestellt.

Abb. 3.12



Im oberen Bild ist die Ausrichtung der Sonde nach oben dargestellt. Das mittlere Bild zeigt die entsprechende Aufnahme im B-Modus. Man erkennt das Chiasma opticum (C. O.) und rostral davon die Aa. cerebri anteriores (ACA) in der suprachiasmatischen Zisterne. Im unteren Bild ist die Darstellung der ACA im Flow Modus abgebildet.

Die 3 Ausrichtungen nach rechts verhalten sich analog und werden nicht zusätzlich veranschaulicht.

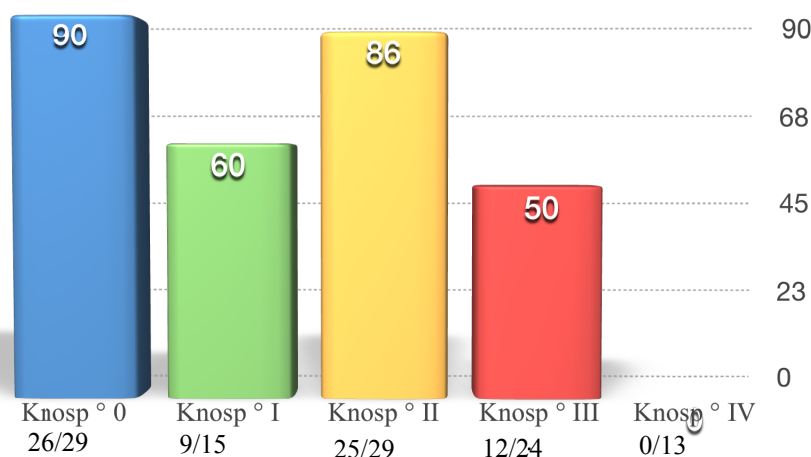
3.3 Statistische Auswertung

3.3.a Radikalitäts- und Remissionsrate

Von den 113 in der Studie eingeschlossen Operationen, bei denen die IOS zur Resektionskontrolle eingesetzt wurde, konnte bei der zweiten postoperativen MRT-Kontrolle 3 bis 6 Monate postoperativ in 75 Fällen (66 %) eine Radikalität erreicht werden. Zwei Fälle entwickelten während des Follow Up ein Rezidiv, so konnten in 73 Fällen (65%) bis zum Ende des Follow Up eine Radikalität erreicht werden. Unterteilt nach Knosp Graden konnte bei den Fällen mit Knosp ° 0 in 26 von 29 Fällen, Knosp ° I in 9 von 15 Fällen, Knosp ° II in 25 von 29 Fällen, Knosp ° III in 12 von 24 Fällen und Knosp ° IV in 0 von 13 Fällen bei der zweiten postoperativen MRT-Kontrolle 3 bis 6 Monate postoperativ eine Radikalität erreicht werden. Bis zum Ende des Follow Up konnte bei den Fällen mit Knosp ° 0 in 26 von 29 Fällen, Knosp ° I in 8 von 15 Fällen, Knosp ° II in 24 von 29 Fällen, Knosp ° III in 12 von 24 Fällen und Knosp ° IV in 0 von 13 Fällen eine Radikalität erreicht werden. Zieht man die Knosp ° IV Fälle ab, bei denen eine Radikalität kein primäres Ziel der Operation ist, würde die Gesamtradikalitätsrate nach 3-6 Monate 75% betragen (Radikalität in 75 Fällen von 100 Fällen).

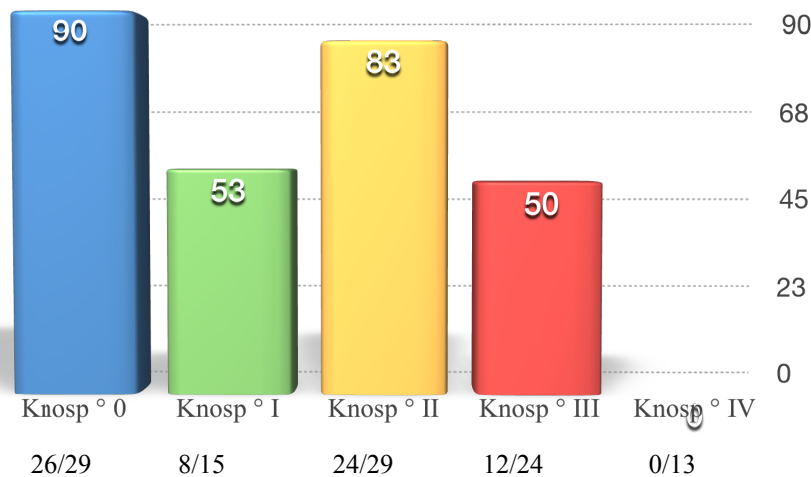
In Abb. 3.13 wird die prozentuale Radikalitätsrate bei der zweiten MRT-Kontrolle 3 bis 6 Monate postoperativ, nach Knosp Grad unterteilt, mit Hilfe eines Säulendiagramms dargestellt. Die Operationen bei anderen Pathologien wurden hier nicht einbezogen.

Abb 3.13 Radikalität nach Knosp Grad bei der zweiten MRT-Kontrolle von 100%



In Abb. 3.14 wird die prozentuale Radikalitätsrate am Ende des Follow Up, nach Knosp Grad unterteilt, mit Hilfe eines Säulendiagramms dargestellt.

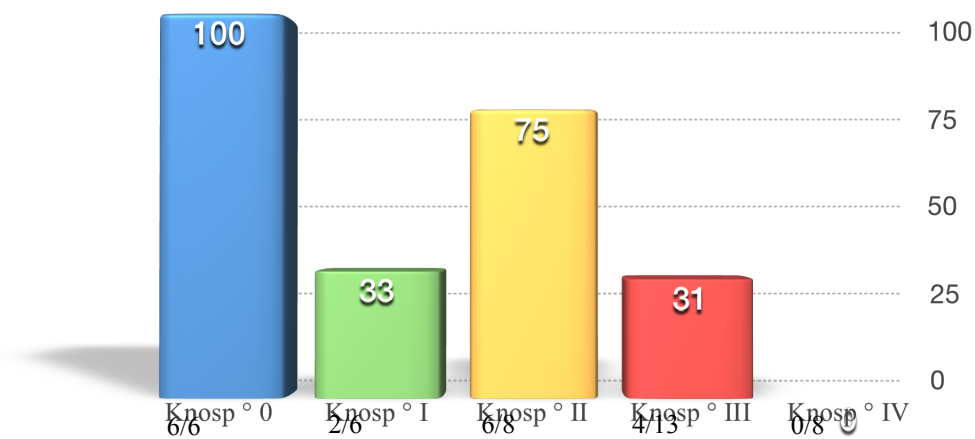
Abb 3.14 Radikalität nach Knosp Grad am Ende des Follow Up von 100%



Von den 41 in der Studie eingeschlossenen Operationen bei Patienten mit hormonaktiven Hypophysenadenomen, bei denen die IOS zur Resektionskontrolle zum Einsatz kam, konnte in 18 von 41 Fällen (44%) beim Follow Up 3 bis 6 Monate postoperativ eine Vollremission erreicht werden. In einem Fall kam es während des Follow Up zu einem Rezidiv, so konnte man am Ende des Follow Up bei 17 von 41 Patienten (41%) eine Vollremission erreichen. Unterteilt nach Knosp Grad konnte im Rahmen des Follow Up 3-6 Monate postoperativ bei den Fällen mit Knosp ° 0 in 6 von 6 Fällen, Knosp ° I in 2 von 6 Fällen, Knosp ° II in 6 von 8 Fällen, Knosp ° III in 4 von 13 Fällen und bei den Fällen mit Knosp ° IV in 0 von 8 Fällen eine Vollremission erreicht werden. Am Ende des Follow Up konnte bei den Fällen mit Knosp ° 0 in 6 von 6 Fällen, Knosp ° I in 2 von 6 Fällen, Knosp ° II in 5 von 8 Fällen, Knosp ° III in 4 von 13 Fällen und in Knosp ° IV in 0 von 8 Fällen eine Vollremission erreicht werden.

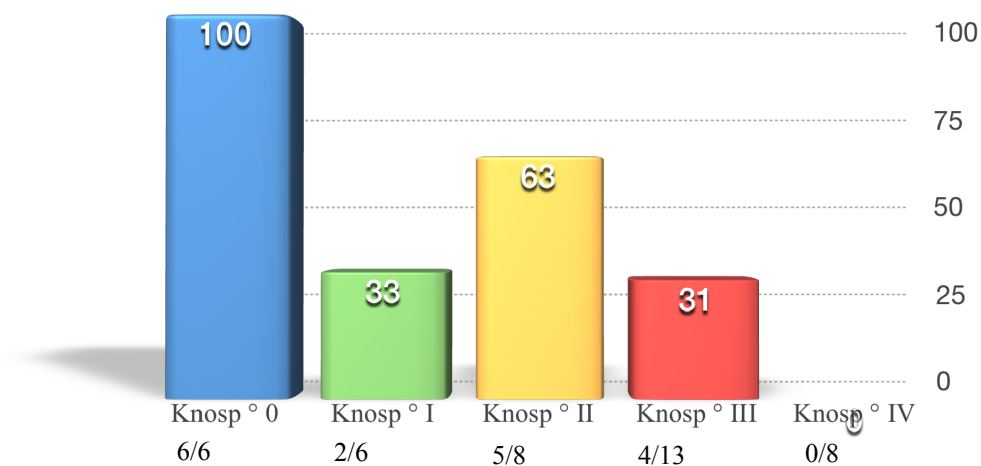
In Abb. 3.15 wird die prozentuale Vollremissionsrate bei dem Follow Up nach 3 bis 6 Monaten, nach Knosp Graden unterteilt, mit Hilfe eines Säulendiagramms dargestellt.

Abb 3.15 Vollremission bei dem Follow Up nach 3 bis 6 Monaten nach Knosp
Grad von 100%



In Abb. 3.16 wird die prozentuale Vollremissionsrate am Ende des Follow Up, nach Knosp Grad unterteilt, mit Hilfe eines Säulendiagramms dargestellt.

Abb 3.16 Vollremission am Ende des Follow Up nach Knosp Grad von 100%



3.3.b Effekt der IOS

In 65 von 113 Fällen (58%) wurde durch Nachweis eines Tumorrestes mit Hilfe der IOS eine Nachresektion durchgeführt. Bei den hormonaktiven Hypophysenadenomen wurde in 22 von 41 Fällen (54%) in Anlehnung an der IOS nachreseziert. In 39 von 65 Fällen (in 60% der Fälle), bei denen in Anlehnung an die IOS nachreseziert wurde, konnte bei der zweiten postoperativen MRT-Kontrolle 3 bis 6 Monaten postoperativ eine Radikalität erreicht werden. Zieht man diese Fälle ab, würde die Radikalitätsrate von 66 % auf 32% sinken.

3.3.c Vergleich der IOS mit der frühen MRT-Kontrolle

In Bezug auf den Nachweis eines Resttumors waren die Ergebnisse der IOS im Vergleich zu der zweiten postoperativen MRT-Untersuchung 3 bis 6 Monate postoperativ in 21 Fällen richtig positiv, in 68 Fällen richtig negativ, in 7 Fällen falsch positiv und in 16 Fällen falsch negativ. Ein Fall war wegen Lufteinschlüssen nicht verwertbar.

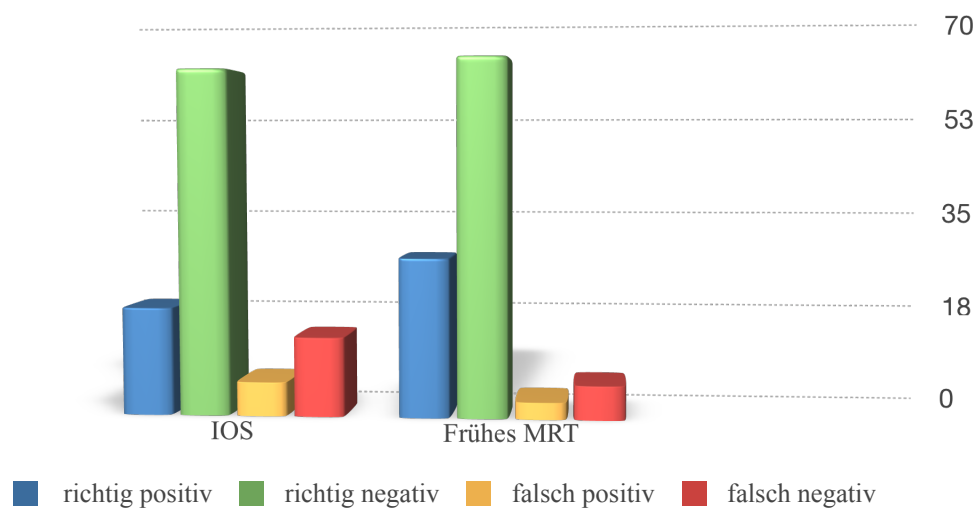
Bei den frühen MRT-Kontrollen innerhalb von 72 Stunden nach der Operation (erste postoperative MRT Kontrolle) hingegen waren die Ergebnisse in Bezug auf den Nachweis eines Resttumors im Vergleich zu der zweiten postoperativen MRT-Untersuchung 3 bis 6 Monate postoperativ in 30 Fällen richtig positiv, in 68 Fällen richtig negativ, in 3 Fällen falsch positiv und in 7 Fällen falsch negativ. Bei 5 Patienten wurde keine frühe MRT-Kontrolle durchgeführt.

In 28 Fällen wurde sowohl bei der IOS als auch bei der direkten postoperativen MRT-Kontrolle (erste postoperative MRT Kontrolle) ein Resttumor nachgewiesen. In 18 Fällen (64%) stimmte die angegebene Lokalisation des Resttumors überein, in 10 Fällen (36%) waren die Ergebnisse bezüglich der Lokalisation des Resttumors unterschiedlich.

In Abb. 3.17 wird die Häufigkeit der richtig positiven, richtig negativen, falsch positiven und falsch negativen Ergebnisse beider Methoden (IOS und erste

postoperative MRT Kontrolle) im Vergleich zu der MRT-Kontrolle 3-6 Monaten postoperativ (zweite postoperative MRT Kontrolle) dargestellt.

Abb. 3.17 Vergleich IOS und frühe MRT-Kontrolle mit Kontroll-MRT nach 3-6 Monaten (Häufigkeit von 100%)



In Tbl. 3.1 werden die verschiedenen Testgütekriterien der beiden Methoden gegenüber gestellt.

Tbl. 3.1 Testgütekriterien in der Übersicht

Testgütekriterien	IOS	Frühe MRT-Kontrolle
Sensitivität	0,568	0,811
Spezifität	0,907	0,958
positiver prädiktiver Wert	0,75	0,909
negativer prädiktiver Wert	0,81	0,907
Trefferquote	0,795	0,907

3.3.d Postoperative Funktion der verschiedenen Hypophysenachsen

Vergleicht man die Substitutionspflicht der verschiedenen hypophysären Achsen präoperativ mit der Substitutionspflicht 3-6 Monaten nach der Operation, so kam es bei der corticotropen Achse in 7 Fällen zu einer Verbesserung (Reduzierung der notwendigen Substitution), in 26 Fällen war die Substitutionspflicht unverändert und in 77 Fällen nahm die notwendige Substitution zu (Verschlechterung der Achse). Bei der thyreotropen Achse kam es nach 3-6 Monaten in 6 Fällen zu einer Verbesserung der Hypophysenfunktion, in 66 Fällen war die Substitutionspflicht unverändert und in 38 Fällen kam es zu einer Verschlechterung der Achse. Die Funktion des Hypophysenhinterlappens war nach 3-6 Monaten in 107 Fällen unverändert und in 3 Fällen verschlechtert. Es wurden keine Fälle beobachtet, bei denen es durch die Operation zu einer Verbesserung der Funktion des Hypophysenhinterlappens kam. In 3 Fällen lagen nach 3-6 Monaten diesbezüglich keine Daten vor.

Vergleicht man die Funktion der verschiedenen Achsen in analoger Weise am Ende des Follow Up mit der Funktion präoperativ (wobei ein mindest Follow up von 6 Monaten vorhanden sein musste), so kam es bei der corticotropen Achse in 11 Fällen zu einer Verbesserung der Funktion, in 44 Fällen war die Substitutionspflicht unverändert und in 27 Fällen war die Funktion der corticotropen Achse verschlechtert. Bei der thyreotropen Achse war die Funktion am Ende des Follow Up in 7 Fällen gebessert, in 45 Fällen unverändert und in 30 Fällen verschlechtert. Die Funktion des Hypophysenhinterlappens war am Ende des Follow Up in 79 Fällen unverändert und in 3 Fällen verschlechtert. Es kam in keinem Fall zu einer Verbesserung der Funktion des Hypophysenhinterlappens im Vergleich zu dem Zustand präoperativ. In 31 Fällen lagen diesbezüglich keine Daten vor.

In den Abb. 3.18 und 3.19 werden mit Hilfe von Säulendiagrammen die o. g. Angaben prozentual dargestellt.

Abb. 3.18 Vergleich der Hypophysenfunktion Perioperativ von 100%

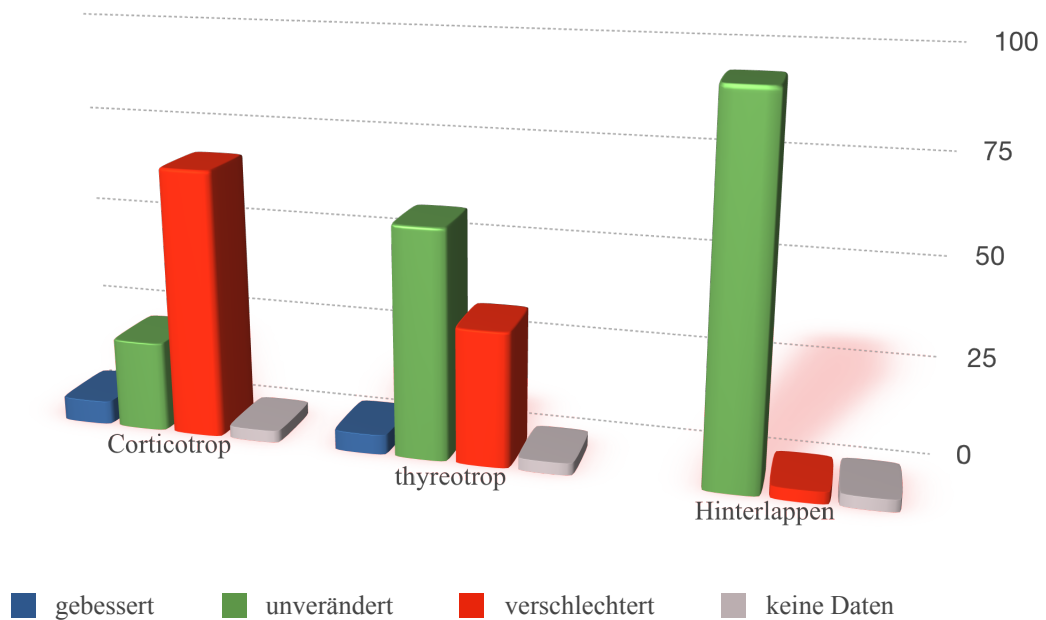
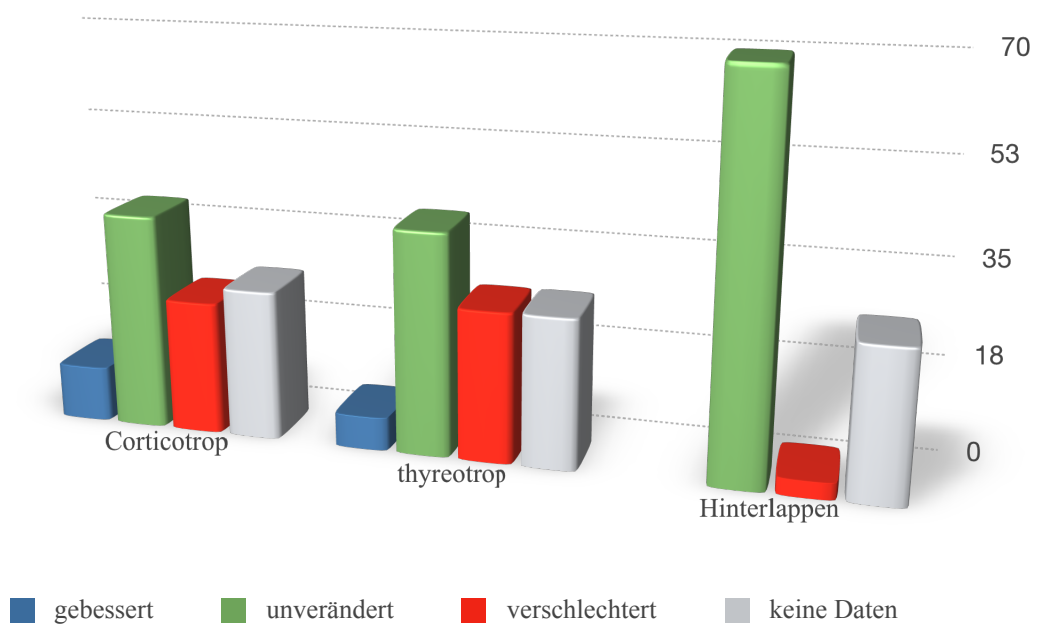


Abb. 3.19 Vergleich der Hypophysenfunktion am Ende des Follow Up von 100%



3.3.e Komplikationen

In 35 Fällen (31%) kam es zu einem intraoperativen Liquorfluss. Die Anlage einer lumbalen Drainage war in 10 dieser 35 Fälle (8.8%) notwendig. In 2 Fällen (1.8%) war eine sekundäre operative Deckung notwendig.

Das Auftreten eines perioperativen Diabetes insipidus kam in insgesamt 23 Fällen (20.4 %) vor. Dies persistierte in 3 Fällen (2.7%) und war passager in 20 Fällen (17.7 %).

In 2 Fällen (1.8%) trat eine Abducensparese auf, diese bildete sich zurück in einem Fall (0.9%) und war in einem Fall (0.9%) permanent. In einem Fall (0.9%) kam es zu einer permanenten Okulomotoriusparese.

Mit jeweils 2 Fällen (1.8%) traten folgende Komplikationen auf: Sehverschlechterung (davon 1 mal Erblindung), das Auftreten eines passageren SIADH-Syndroms und postoperative nasale Blutung.

Folgende Komplikationen traten jeweils einmal (0.9%) auf: Meningitis, Mucozele, Synerchien, Sinusitis, Nasenseptumperforation, Psychosyndrom, Hygrombildung sowie das Auftreten einer intrakraniellen Nachblutung.

In 56 Fällen (50%) traten keinerlei Komplikationen auf.

Die Mortalitätsrate in diesem Patientenkollektiv betrug 0%.

Es traten keine Komplikationen auf, welche auf den Einsatz der IOS zurückzuführen waren.

3.3.f Dargestellte Strukturen mit Hilfe der IOS

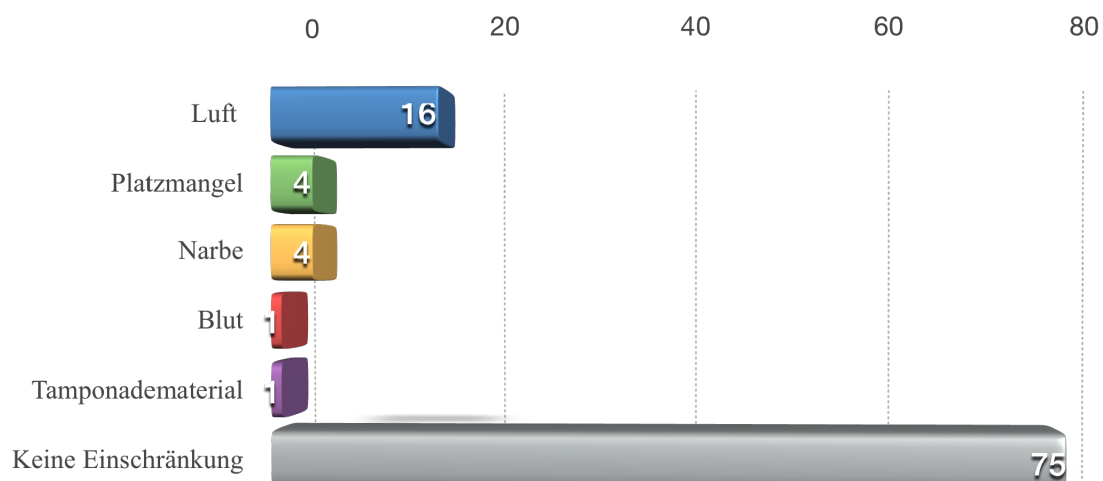
Alle Strukturen, welche in den Abb. 3.1 bis 3.4 dargestellt wurden (beide ACI, beide nervi optici, das Chiasma opticum und die ACA bds.) konnten in den 112 Fällen dargestellt werden. In einem Fall kam es bereits vor Einsatz der IOS zu Liquorfluss, so dass die supraselläre Strukturen (nervi optici, Chiasma opticum, ACA bds.) durch Luftartefakte nicht dargestellt werden konnten.

3.3.g Limitationen und Einschränkung der IOS

Die IOS war in 18 Fällen durch Lufteinschlüsse, in 5 Fällen durch Platzmangel, in 5 Fällen durch Narbengewebe, in einem Fall durch Blut und in einem weiteren Fall durch Tamponadematerial eingeschränkt. In 85 Fällen gab es keine Einschränkung.

In Abb. 3.20 wird die Häufigkeit der verschiedenen Störfaktoren prozentual mit Hilfe eines Säulendiagramms dargestellt.

Abb. 3.20 Einschränkung der IOS (Anzahl der Fälle)



4. Diskussion

Primäres Ziel der vorliegenden Arbeit war die Beurteilung der Wertigkeit der IOS zur intraoperativen Resektionskontrolle. Als Bewertungsstandard wurde die zweite postoperative MRT-Kontrolle 3-6 Monaten gewählt. Das frühe MRT (bis 72 Stunden postoperativ) wurde mit einbezogen, weil es theoretisch dem intraoperativen MRT als eine weitere Methode zur intraoperativen Resektionskontrolle ähnelt. Bei beiden Methoden sind ähnliche Einschränkungen bei der Beurteilung der Resektion (wie z. B. Differenzierung von Resttumor gegenüber Blutreste und Tamponadematerial) vorhanden. Es fehlte eine klare präoperative Definition, wann die IOS zur Resektionskontrolle zum Einsatz kam. Die Entscheidung hierzu wurde intraoperativ vom Operateur getroffen, wenn die anatomischen Gegebenheiten (ausreichende Größe der Resektionshöhle, Notwendigkeit der Beurteilung von supra- und parasellären Strukturen) vorhanden waren, wobei der Operateur anhand der präoperativen MRT-Aufnahmen (Größe des Tumors, supra- und/oder paraselläre Ausdehnung) mit hoher Wahrscheinlichkeit einschätzen konnte, ob er die Sonde anwenden wird.

Bei der Sonographie im allgemeinen handelt es sich bekanntermassen um eine Methode, welche sehr Anwender- und Erfahrungsabhängig ist. Die Tatsache, dass alle Operationen von dem selben Operateur durchgeführt wurden lässt aber nicht vermuten, dass es im Rahmen dieser Arbeit zu Variationen bezüglich der Auswertung kam. Dennoch ist auch hier anzunehmen, dass es bei zunehmender Erfahrung mit der Zeit zu einer besseren Beurteilung der benachbarten Strukturen und Resttumore kam.

Die Anwendung der IOS intraoperativ wurde als schnell und sicher empfunden. Es wurden keine Komplikationen beobachtet, welche auf die Methode zurück zu führen waren.

Allgemeine Problematik der retrospektiven Datenanalyse kommen hier natürlich zum Vorschein. So mussten 30 Fälle wegen fehlenden Daten aus der Analyse ausgeschlossen werden. Zudem konnten keine festen Zeitpunkte zur Nachkontrollen festgelegt werden. Der Zeitpunkt der Kontrolle 3-6 Monate postoperativ wurde so gewählt, weil die meisten Patienten innerhalb dieses Zeitintervalls zur ambulanten Kontrolle kamen.

Die im Rahmen des vorliegenden Kollektives erreichte Radikalitätsrate von 66% ist auf den ersten Blick mit den Angaben in der Literatur vergleichbar. Die erreichte Remissionsrate bei den hormonaktiven Hypophysenadenomen von 44% scheint vergleichsweise niedrig.

In einer der Studien mit einem großen Patientenkollektiv haben Mortini et al. die Daten von 1140 Patienten, welche mikrochirurgisch, transsphenoidal operiert wurden, retrospektiv ausgewertet. Die Radikalitätsrate betrug bei hormoninaktiven Hypophysenadenomen 64,8% und bei hormonaktiven Hypophysenadenomen 66,1%. Bei den hormonaktiven Hypophysenadenomen zeigte sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen Tumorgroße und Remissionsrate, so betrug die Remissionsrate bei Mikroadenomen 78,9% versus 55,5% bei Makroadenomen. Bei den Patienten mit Invasion des Sinus cavernosus (in dieser Studie als Knosp ° III- und IV-Adenomen definiert) betrug die Remissionsrate 7,4 %. Die Radikalität wurde bei hormoninaktiven Hypophysenadenomen anhand von MRT-Aufnahmen 3 bis 6 Monaten postoperativ bestimmt. Bei den hormonaktiven Hypophysenadenomen wurde die Remission anhand von endokrinologischen Tests, unabhängig von bildgebenden Verfahren, bestimmt. Patienten, welche voroperiert waren, wurden bei der Studie nicht aufgenommen (Mortini, Losa et al. 2005).

Ähnliche Ergebnisse aus derselben Gruppe präsentierten Losa et al. bei einer Serie von 491 Patienten, welche an einem inaktiven Hypophysenadenom operiert worden sind. Die Radikalitätsrate bei der ersten bildgebenden Kontrolle innerhalb von 6 Monaten nach der Operation betrug 63,6 %. Die multivariante Analyse ergab ein schlechteres Outcome bei Invasion des Sinus cavernosus, bei zunehmendem maximalen Durchmesser des Tumors und bei Abwesenheit einer Apoplexie. Voroperierte Patienten wurden hier ebenfalls von der Studie ausgeschlossen (Losa, Mortini et al. 2008).

Weitere aktuelle Arbeiten, die sich mit hormonaktiven Hypophysenadenomen beschäftigen, zeigen ähnliche Ergebnisse. Eine Arbeit von Hazer et al. untersuchte retrospektiv die Remissionsrate nach endoskopischer, transsphenoidaler Operation bei

214 Fällen von Patienten mit Akromegalie. Eine Vollremission wurde bei 62,6% der Fälle erreicht. Bei voroperierten Patienten wurde jedoch nur eine Remissionsrate von 41% erreicht (Hazer, Isik et al. 2013).

Wagenmakers et al. untersuchten retrospektiv 86 Patienten mit Morbus Cushing, welche endoskopisch transsphenoidal operiert wurden. Die Remissionsrate variierte hier signifikant, so konnte in 60% der MR-negativen Fällen, in 83% der Fälle mit Mikroadenomen, in 94% der Fälle mit nicht-invasiven Makroadenomen und in nur 40% der Fälle mit Infiltration des Sinus cavernosus eine Remission erreicht werden (Wagenmakers, Boogaarts et al. 2013).

Bedingt durch die Eingangskriterien im Rahmen der vorliegenden Studie kommt es hier jedoch zu einer negativ-Selektion. Die IOS zur Resektionskontrolle kam nur dann zum Einsatz, wenn der Tumor eine ausgeprägte supra- und paraselläre Ausdehnung hatte. Rein intraselläre Tumore und Mikroadenome, welche ein deutlich besseres Outcome haben, wurden so überwiegend aus der Studie ausgeschlossen. Betrachtet man das Patientenkollektiv in dieser Studie, so handelte es sich bei 103 Fällen um Makroadenome, lediglich bei 7 Fällen wurden Mikroadenome eingeschlossen, hiervon waren 6 Fällen zuvor an einem Makroadenom operiert und verfügten so über eine große Tumorköhle, welche den Einsatz der IOS ermöglichte. Nur in einem Fall handelte es sich um eine Erst-Operation. Bei diesem Fall handelte es sich um einen Tumor mit auch intraoperativ nachgewiesener links-parasellärer Infiltration (Knosp ° III).

Der Anteil der Fälle mit Hypophysenadenomen von Knosp ° III und IV, welche bei den meisten Arbeiten als Adenome mit Infiltration des Sinus cavernosus bezeichnet werden, ist mit 34% in der dargestellten Arbeit sehr hoch. Auch der Anteil der voroperierten Fällen, welche bei manchen Studien ausgeschlossen werden, und bei denen eine schlechtere Erfolgsrate beschrieben wird (Hazer, Isik et al. 2013), ist mit 27% ebenfalls hoch.

Der gewählte Zeitpunkt zur Beurteilung der Erfolgsrate von 3 bis 6 Monaten postoperativ scheint gut geeignet zu sein. Dieser wurde von den meisten der hier zitierten Arbeiten ebenso angewandt. So kam es im Rahmen dieser Arbeit nur in 2

Fällen zu einem späteren Rezidiv. Die Follow Up-Dauer war bei diesen 2 Fällen in einem Fall mit 16 Monaten nah am mittleren Follow Up Dauer (17.1 Monaten), in dem anderen Fall jedoch mit 32 Monaten fast doppelt so lang.

Ungeklärt bleibt die Tatsache, dass sowohl die Radikalitätsrate als auch die Remissionsrate bei den Hypophysenadenomen von Knosp ° I im Vergleich zu den Hypophysenadenomen von Knosp ° II deutlich niedriger ist. So zeigt sich kein signifikanter Unterschied bei der supra- und parasellären Ausdehnung. Der relativ geringe Anzahl der Patienten in dieser Gruppe (insgesamt 15 Fälle, davon 6 mit hormonaktiven Hypophysenadenomen) könnte zu diesem Ergebnis beigetragen haben.

Der Anteil der Fälle, bei denen durch den Nachweis eines Tumorrestes mit Hilfe der IOS eine Nachresektion durchgeführt wurde, ist mit 58% hoch. Die Annahme, dass die Radikalitätsrate bei Verzicht auf diese Methode von 66 % auf 32% sinken würde, entspricht aber nicht der Realität. So ist es anzunehmen, dass der Operateur eher dazu neigt, frühzeitig die Methode einzusetzen, um benachbarte Strukturen zu identifizieren und sie nicht zu gefährden. Würde diese Methode nicht zur Verfügung stehen, würde der Operateur wahrscheinlich nicht an dieser Stelle mit der Resektion aufhören. Ähnliche Bias sind bei weiteren Arbeiten, welche sich mit intraoperativer Bildgebung beschäftigen, beispielsweise die intraoperative MRT, zu erwarten.

Vergleicht man die IOS mit der frühen postoperativen MRT-Kontrolle (erste postoperative MRT Kontrolle), so ist die Spezifität beider Methoden mit 0,907 bei der IOS versus 0,958 bei der frühen postoperativen MRT Kontrolle sehr hoch. Ein bei beiden Methoden vermuteter Resttumor entspricht mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit einem Resttumor. Anders verhält es sich bei der Sensitivität. Diese ist bei der frühen postoperativen MRT-Kontrolle mit 0,811 deutlich höher als die Sensitivität bei der IOS, welche nur 0,568 beträgt. So könnte bei beiden Methoden, vor allem bei der IOS, ein Resttumor übersehen werden.

Beurteilt man die Funktion der Hypophyse vor und nach der Operation anhand der notwendigen Substitution, so kam es durch die Operation nach 3-6 Monaten nur in 6% der Fälle zu einer Verbesserung der corticotropen Achse und nur in 5% der Fälle zu

einer Verbesserung der thyreotropen Achse. Während des restlichen Follow Up erhöhte sich der Anteil der Patienten, bei denen sich die corticotrope Achse verbessert hat, von 6% auf 10%. Bei der thyreotropen Achse erhöhte sich der Anteil der Patienten, bei denen es zu einer Verbesserung der Funktion während des restlichen Follow Up kam, lediglich von 5% auf 6%.

Diese Ergebnisse sind nur bedingt verwertbar. Da die Beurteilung der Hypophysenfunktion kein primäres Ziel dieser Arbeit war, wurde die endokrinologische Untersuchung prä- und postoperativ überwiegend durch die zuweisenden Endokrinologen durchgeführt. Einheitliche Testergebnisse lagen bei der Auswertung nicht vor. Die Angaben über präoperative Substitution wurden ausschließlich der in den Akten dokumentierte Hausmedikation entnommen. So ist es unklar, bei wie vielen Patienten die Funktion der Hypophysenachsen präoperativ durch entsprechende Untersuchungen ausreichend getestet wurde und ob dann bereits präoperativ darauf mit Substitution reagiert worden war. Bei der großen Zahl an Zuweisern ist anzunehmen, dass die Tests und die Menge der daraufhin verordneten Substitution prä- und postoperativ inhomogen ist. Hierbei ist auch zu berücksichtigen, dass der Anteil der Patienten, bei denen am Ende des Follow Up keine Daten bezüglich der Substitution vorlagen mit 27 % hoch ist. Bedingt durch die Methode, welche sich ausschließlich an Substitution orientiert, war die Beurteilung der restlichen Hypophysenachsen (gonadotrope und somatotrope Achse) nicht möglich, da bei diesen Achsen je nach Alter und Zustand des Patienten nicht immer eine Substitution notwendig ist. Die Verbesserung der corticotropen Achse um 4% während des restlichen Follow Up nach 3-6 Monaten könnte auch damit zusammenhängen, dass die Patienten in der Regel mit einer Substitution von 30mg Hydrocortison pro Tag (Patienten mit M. Cushing sogar mit einer Substitution von durchschnittlich 35mg Hydrocortison pro Tag) entlassen wurden. Es ist möglich, dass die Zuweiser verspätet mit der schrittweisen Reduktion der Dosis begonnen haben, so dass die Dosis nach 3-6 Monaten noch weiter reduziert wurde. Bei Patienten mit M. Cushing ist ein Substitutionspflicht der corticotropen Achse sogar ein präoperatives Ziel der Behandlung (sekundäre adrenale Insuffizienz).

Eine Arbeit von Jahangiri et al. untersuchte retrospektiv die Morbidität der transssphenoidalen Chirurgie bei der Erst- und Re-Operation nach 1015 Operationen bei 916 Patienten. Hiervon waren 907 Erstoperationen und 108 Reoperationen. Der Anteil der neu aufgetretenen Ausfälle von Hypophysenfunktionen lag bei 5 % in der Gruppe der Erstoperationen und bei 8% in der Gruppe der Reoperationen. Ein Diabetes insipidus trat bei 16% der Erstoperationen und bei 26% der Reoperationen auf (Jahangiri, Wagner et al. 2014).

Eine weitere Arbeit von Jahangiri et al. untersuchte gezielt die Funktion der Hypophyse nach transssphenoidaler Entfernung von hormoninaktiven Hypophysenadenomen. Die Autoren untersuchten retrospektiv die Daten von 305 Patienten, welche an einem hormoninaktiven Hypophysenadenom transssphenoidal operiert wurden. Ca. 50% der Fälle hatten bereits präoperativ endokrine Defizite. Diese Patienten waren überwiegend älter, männlich und hatten große Adenome. Nur die Hälfte dieser Patienten (53%) waren diesbezüglich symptomatisch. Die präoperativen endokrinen Defizite betrafen in 26% der Fälle die thyreotrope Achse, in 20% der Fälle die männlichen Sexualhormone, in 16% der Fälle die weiblichen Sexualhormone, in 19% der Fälle das Wachstumshormon und in 13% der Fälle die corticotrope Achse. 6 Wochen nach der Operation kam es in 26% der betroffenen Fälle zu einer Normalisierung der männlichen Sexualhormone, in 13% der Fälle zu einer Normalisierung der weiblichen Sexualhormone, in 30% der Fälle zu einer Normalisierung der thyreotropen Achse, in 3% zu einer Normalisierung der corticotropen Achse und in 9% der Fälle zu einer Normalisierung der Achse Wachstumshormon/IGF-1, so dass keine Substitution mehr notwendig war. Sechs Monate nach der Operation war die Achse der männlichen Sexualhormone in 36% der betroffenen Fälle, die Achse der weiblichen Sexualhormone unverändert in 13% der Fälle, die thyreotrope Achse in 49% der Fälle, die corticotrope Achse unverändert in 3% der Fälle und die Achse des Wachstumshormons/IGF-1 in 22% der betroffenen Fälle wieder normal (Jahangiri, Wagner et al. 2015).

Die Angaben über Komplikationen bei der transssphenoidalen Chirurgie variieren in der Literatur je nach Serie und Autor.

Jane et al. beschreiben in einer im Jahr 2011 publizierten Arbeit das chirurgische Management von 3093 Patienten mit Hypophysenadenomen. Sie unterteilten die aufgetretene Komplikationen in schwerwiegende Komplikationen wie postoperative Liquorfistel, Meningitis, Nachblutung und Erblindung, welche in ca. 1-2 % der Fälle auftraten, und leichte Komplikationen wie Sinuserkrankungen und Septumperforation, welche in ca. 6.5% der Fälle auftraten. Die Mortalität betrug in dieser Serie 0,5% (Jane and Laws 2001).

Bei einer Serie von 250 Patienten in den 70er Jahren von Wilson et al. war das Auftreten einer postoperativen Liquorfistel mit 6,4% der Fälle die häufigste Komplikation, gefolgt von einer Sehverschlechterung in 2,4% der Fälle, Meningitis in 2% der Fälle, Augenbewegungsstörung und intrakranielle Nachblutung in jeweils 1,2% der Fälle und eine Verletzung der intrakraniellen Arterien in 0,4% der Fälle (Wilson and Dempsey 1978).

Eine im Jahr 1987 veröffentlichte Arbeit bei einer Serie mit ähnlichen Patientenzahl (255 Patienten) hatte wesentlich weniger Komplikationen. So trat eine Liquorfistel in nur 2,7% der Fälle auf, gefolgt vom Auftreten von Diabetes insipidus in 1,6% der Fälle. In 1,2% der Fälle trat eine Sinusitis auf. Eine nasale Blutung trat in 0,8% der Fälle auf. Folgende Komplikationen traten jeweils in 0,4% der Fälle auf: Meningitis, intrakranielle Nachblutung, Hydrozephalus und venöse Thrombosen (Black, Zervas et al. 1987).

Ciric et al. werteten 958 Fragebögen von verschiedenen in den Vereinigten Staaten tätigen Neurochirurgen, welche gezielt nach eigenen Komplikationen bei transphenoidalen Entfernung von Hypophysenadenomen befragt wurden, aus. Die Befragung ergab folgende Komplikationen, nach Häufigkeit geordnet: Diabetes insipidus in 17,8% der Fälle, Sinusitis in 8,5% der Fälle, Nasenseptumperforation in 6,7% der Fälle, Liquorfistel postoperativ in 3,9% der Fälle, nasale Blutung in 3,4% der Fälle, intrakranielle Nachblutung in 2,9% der Fälle, Sehverschlechterung in 1,8% der Fälle, Meningitis in 1.5% der Fälle, Augenbewegungsstörung in 1.4% der Fälle und Verletzung der intrakraniellen Arterien in 1,1% der Fälle. Die Chirurgen wurden zudem zur Beurteilung der Erfahrung nach der Zahl der bereits von ihnen durchgeführten

transssphenoidalen Operationen befragt. Es zeigte sich erwartungsgemäß eine Abnahme der Komplikationsrate bei zunehmender Erfahrung (Ćiric, Ragin et al. 1997).

Die Serie von Mortini et al. mit 1140 Patienten ergab deutlich bessere Ergebnisse. Es traten folgende Komplikationen mit folgender Häufigkeit auf: Visusverschlechterung (1%), Nachblutung (0,4%), Augenbewegungsstörung (0,3%), Liquorfistel postoperativ (0,3%) und Meningitis (0,1%) (Mortini, Losa et al. 2005).

Eine Arbeit von Jahangiri et al. untersuchte die Häufigkeit von Komplikationen nach transssphenoidaler Tumorentfernung bei Erst- und Reoperationen. Folgende Komplikationen traten bei Erst- und Reoperationen in folgender Häufigkeit auf: Diabetes insipidus (16% versus 26%), Hyponatriämie (20% versus 16%), Liquorfistel (1% versus 4%), Meningitis (0,4% versus 3%) (Jahangiri, Wagner et al. 2014).

Ein direkter Vergleich der Komplikationsrate in der vorliegenden Serie mit unterschiedlichen Angaben unselektionierter Serien in der Literatur ist wegen der im Hinblick auf die zuvor beschriebene negativ-Selektion in der dargestellten Kohorte erschwert. Die bereits bei der Radikalitätsrate aufgeführten Aspekte bezüglich des Patientenkollektives sollten hier gegebenenfalls berücksichtigt werden.

Die bisher einzige Arbeit in der Literatur, welche sich in ähnlicher Weise mit dem Einsatz der intraoperativen Sonographie bei der transssphenoidalen Chirurgie zur Resektionskontrolle und Darstellung der supra- und parasellären Strukturen befasste, ist die Arbeit von Solheim et al.. Die Autoren benutzen eine Prototyp-Sonde (seitlich gerichtet) mit einer Frequenz von 6.2- bis 14.3- MHz. Die Sonde ist mit 3 x 4 x 4 mm im Vergleich zu der in dieser Arbeit benutzten Sonde deutlich kleiner. Die Sonde war nicht sterilisierbar und wurde mit einer sterilen Folie bedeckt. Nach Einführen der Sonde in der Sella wurde die Sonde zur Beurteilung der para- und suprasellären Räume rotiert. Das Chiasma opticum, die ACI bds. und die beiden A1-Segmente konnten in ähnlicher Weise wie in der vorliegenden Arbeit dargestellt werden. Zusätzlich gelang den Autoren in einigen Fällen die Darstellung der A. ophthalmica und der Aa. hypophysealis superior und inferior sowie des Hypophysenstiels. Mit einer Patientenzahl von 9 handelte es sich bei der Arbeit eher um die Beschreibung der ersten

Erfahrungen mit der Methode. Bei allen 9 Fällen handelte es sich um Makroadenome, 3 davon waren hormonaktive Adenome (Akromegalie). In 3 von den letzten 4 Fällen wurde in Anlehnung an die IOS nachreseziert (Solheim, Selbekk et al. 2010).

Eine weitere Methode, die sich mit der intraoperativen Bildgebung zur Resektionskontrolle beschäftigt, ist die intraoperative MRT. Mehrere Arbeiten mit unterschiedlichen Geräten wurden darüber veröffentlicht.

Bohinski et al. untersuchten den Einsatz einer offenen MRT (Hitachi AIRIS II 0.3-Tesla) bei 30 Patienten mit Makroadenomen. Der Patient wurde während der Operation auf einem motorisch beweglichen Tisch gelagert. Am Ende der Operation wurde der Tisch in Kopfrichtung bewegt und der Patient so in das offene MRT-Gerät gefahren. Bei Nachweis eines respektablen Resttumors wurde der Tisch wieder in Fußrichtung bewegt, so dass die Nachresektion erfolgen konnte. Nach der ersten Resektion wurde nur in 34% der Fälle eine optimale Resektion erreicht. In 66% der Fälle wurde ein resektabler Resttumor nachgewiesen, so dass eine weitere Resektion erfolgte. Nach der Reexploration wurde bei 8 von den 19 Patienten eine zweite MRT-Kontrolle durchgeführt, welche bei 3 Patienten (17%) weiterhin einen resektablen Resttumor zeigte, woraufhin eine weitere Nachresektion erfolgte. Bezüglich des Dauer wurde nur angegeben, dass es pro intraoperatives MRT zur einer Verzögerung von mindestens 20 Minuten kam (Bohinski, Warnick et al. 2001).

Fahlbusch et al. präsentierten ebenfalls im Jahr 2001 den Einsatz der intraoperativen low field MRT (0.2-tesla) zur Resektionskontrolle bei 44 intra- und suprasellären Hypophysenadenomen. In 73% der Fälle konnte eine Aussage bezüglich der Beurteilung des Resektionsgrades gemacht werden, in den anderen Fällen war die Beurteilung durch Artefakte nicht möglich. In 34% der Fälle führte die Methode zur Nachresektion. Der Zeitaufwand variierte zwischen 18 Minuten (T1-Wichtung) und 30,4 Minuten (T1- und T2-Wichtung) (Fahlbusch, Ganslandt et al. 2001).

Schwartz et al. präsentierten 5 Jahre später den Einsatz der intraoperativen MRT (0.12T) in Kombination mit endoskopischer Operation bei 15 Patienten. In 3 Fällen wurde ein Resttumor nachgewiesen und nachreseziert, in 4 anderen Fällen wurde anhand der

intraoperativen MRT ein Resttumor vermutet, die erneute Inspektion war jedoch negativ (Schwartz, Stieg et al. 2006).

Gerlach et al. evaluierten die Anwendung der intraoperativen MRT (0.15-Tesla) bei 40 Patienten. In 7 Patienten (17.5%) führte die intraoperative MRT zur Nachresektion. Im Vergleich zur postoperativen MRT-Untersuchung (1.5 Tesla) nach 3 Monaten variierte die Sensitivität je nach Kompartiment (suprasellär, intrasellär, parasellär) zwischen 85,7 und 100%, die Spezifität war 90,5% für den suprasellären Raum und 100% für den intra- und parasellären Raum. Im Vergleich zu den eigenen Operationen vor Einsatz der intraoperativem MRT erhöhte sich die Anästhesiezeit (246,0 +- 50,7 versus 163,4 +- 41,2 min) und die Operationszeit (116,9 +- 43,9 versus 78,2 +- 33,0 min) signifikant (Gerlach, du Mesnil de Rochemont et al. 2008).

Nimsky et al. veröffentlichten im Jahr 2006 eine Arbeit über den Einsatz einer hoch-Feld-MRT (1.5 Tesla) bei 106 Patienten mit hormoninaktiven Hypophysenadenomen. In 85 Patienten war eine vollständige Resektion präoperativ als möglich bewertet worden. In 36 von den 85 Patienten konnte man durch das intraoperative MRT einen Resttumor nachweisen (42%). Dies führte zur Nachresektion in 29 Fälle (34%). Von diesen 29 Fällen konnte in 21 Fälle eine vollständige Resektion erreicht werden. So erhöhte sich die Rate der vollständigen Resektion von 58% (49 von 85 Patienten) auf 82% (70 von 85 Patienten) (Nimsky, von Keller et al. 2006).

Berkmann et al. veröffentlichten im Jahr 2014 eine Arbeit über den Einsatz einer hoch-Feld-MRT (1.5 Tesla) mit einem Follow up von > 5 Jahren. Insgesamt wurden 85 Patienten mit hormoninaktiven Hypophysenadenomen eingeschlossen. In 83% der Fälle führte die intraoperative MRT zu einer Nachresektion, so erhöhte sich die Radikalitätsrate von 44% auf 66%. Die Sensitivität und die Spezifität betrug jeweils 100% (Berkmann, Schlaffer et al. 2014).

So scheint es mit höherer Feldstärke und besserer Auflösung zu einer Verbesserung der Ergebnisse zu kommen. Nichtsdestotrotz handelt es sich dabei um eine Methode, welche aufgrund der hohen Anschaffungskosten nur einzelnen Zentren vorbehalten bleibt. Die Methode erfordert ausserdem spezielle Instrumente und ist sehr zeitintensiv.

Bezüglich der Nachresektionsrate sind ähnliche Bias zu beobachten wie im Rahmen der vorliegenden Arbeit. So ist es beispielsweise nicht zu erwarten, dass die Resektionsrate in der Universitätsklinik in Erlangen vor Einsatz der intraoperativen MRT nur 44% betragen hat.

Die Anwendung der IOS war in insgesamt 30 Fälle eingeschränkt. Die Fälle wurden bewusst in der Auswertung einbezogen, da es sonst zu einer künstlichen Verbesserung der Ergebnisse dieser Methode kommen würde, welche dem klinischen Alltag nicht entspricht.

Die IOS scheint eine kostengünstige und deutlich weniger zeitintensive Alternative zu bieten.

Problemstellung: Ziel einer operativen Therapie bei sellären Prozessen ist eine schonende, möglichst vollständige Resektion des Tumors. Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde die Wertigkeit der IOS als intraoperative, bildgebende Methode zur Darstellung von Tumorresten und von benachbarten Strukturen untersucht.

Patientenkollektiv und Methodik: Der Einsatz der IOS im JWK Minden zwischen 2009 und 2013 (5 Jahre) wurde retrospektiv untersucht. Von 286 Operationen bei 264 Patienten mit transsphenoidaler, mikrochirurgischer Operationen kam die IOS bei 146 Operationen zum Einsatz. Vollständige Daten lagen bei 113 Operationen von 107 Patienten (58m, 55w, Alter 14-81 Jahre, 110 Hypophysenadenome, 103 Makro-, 7 Mikroadenome, mittlere Durchmesser 26,6 mm, 29 OPs bei Knosp °0, 15 bei ° I, 29 bei ° II, 24 bei °III und 13 bei Knosp ° IV, 69 hormoninaktive und 41 hormonaktive Adenome, hiervon 23 bei Akromegalie, 7 M. Cushing, 5 Prolaktinome, 5 TSHome, 1 Nelson-Syndrom) und 3 andere Pathologien (1 Rathkesche Zyste, 1 Kraniopharyngeom, 1 Xanthogranulom) vor. Nach Resektion des intrasellären Tumors wurde die Ultraschallsonde „spinal probe“, Code UST-533, Fa. Aloka-Hitachi, Wiesbaden, Deutschland, sterilisierbare direkt-Kontakt-Sonde mit seitlich abstrahlendem Kopf, 17.6 x 6.9 x 9.4 mm groß, Frequenzbreite 4-13 MHz, manuell einstellbare Tiefe von bis zu 20 mm, farbkodierte Dopplersonographie in einer Frequenz von 6 MHz) intrasellär eingeführt und rotiert und damit benachbarte Strukturen und Resttumore dargestellt. Die IOS und die frühe MRT-Kontrolle (innerhalb 72 h post-op) wurden mit der MRT-Kontrolle 3-6 Monate postoperativ (Bewertungsstandard) verglichen.

Ergebnisse: die Darstellung folgender Strukturen (ACI im SC, N.O., C. O. , ACA und ggf. Resttumor) war möglich. Die Radikalitätsrate betrug 3-6 Monate post-op. 66%. Die Remissionsrate bei hormonaktiven Adenomen 3-6 Monate post-op betrug 44%. In 65 Fällen (58%) wurde in Anlehnung an IOS nachreseziert. Verglichen mit der MRT-Kontrolle nach 3-6 Monaten betrug die Sensitivität der IOS 0,568 und der frühen MRT-Kontrolle 0,811. Die Spezifität betrug bei der IOS 0,907 und bei der frühen MRT-Kontrolle 0,958.

Schlussfolgerung: die IOS ist eine hilfreiche, praktische, ungefährliche und kostengünstige Methode zur Resektionskontrolle bei der transsphenoidalen Chirurgie.

Background: Infiltration of the perisellar compartments is a common finding responsible for incomplete removal of pituitary tumors. Intraoperative visualization of parasellar structures is difficult despite advances in microsurgical and endoscopic transsphenoidal surgery. We describe the use of intraoperative direct contact ultrasound (IOS) in a large series of pituitary tumors.

Patients and methods: Out of 264 consecutive cases undergoing 286 direct transnasal microsurgical pituitary operations between 01/2009 und 12/2013 in 146 operations IOS was performed. Complete data were available in 113 Operations (58 m, 55 f, Age 14-81, 110 pit. adenoma, 103 macro- and 7 microadenoma, average diameter 26.6 mm, 29 OPs in Knosp °0, 15 in ° I, 29 in ° II, 24 in °III and 13 in Knosp ° IV-adenoma, 69 non-secreting adenomas, 41 secreting adenomas (GH 23, ACTH 7, PRL 5, TSH 5, Nelson 1), 1 Rathke's cleft cyst, 1 Craniopharyngeoma, 1 xanthogranuloma). A side fire ultrasound-probe (UST-533 probe: B-mode frequency 4 - 13 MHz, linear field, flow mode 6 MHz; diameters of probe 17.6 x 6.9 x 9.4 mm, adjustable depth up to 20 mm, Hitachi-Aloka, Germany) was introduced after wide opening of sellar floor and after intrasellar tumor removal. The parasellar and suprasellar space was scanned perpendicular to the axis of the working channel in direct contact to the sellar envelope. The results of IOS and early MRI (within 72 h post-op) were compared to MRI after 3-6 months.

Results: Using colour coded flow mode it was possible to identify the ACI in CS, O.N., C. O. , ACA and tumor remnants and to operate safely close to them. After IOS in 65 operations (58%) further resection was performed. Complete resection of tumors (stated by postoperative MRI after 3-6 months) in this selected series was achieved after 75 operations (66%) and remission was achieved after 18 operations of secreting pit. adenomas (44%). Compared with MRI after 3 to 6 months the sensitivity of IOS was 0,568 and the specificity was 0,907. The sensitivity of early MRI (within 72 h after surgery) was 0,811 and the specificity was 0,958.

Conclusion: Investigation of the perisellar compartments with ultrasound probes is an easy and useful tool and enables the surgeon to identify and remove tumor remnants.

A.	Arterie
A.C.A.	arteria communicans anterior
A1	1. Segment der arteria cerebri anterior
A2	2. Segment der arteria cerebri anterior
Aa	arteriae
Abb.	Abbildung
ACI	arteria carotis interna
ACTH	adrenocorticotropes Hormon
ADH	antidiuretisches Hormon
cav.	cavernous
CCL	zentrale intercarotidale Linie
CNII	nervus opticus
CRH	Corticotropin-releasing Hormone
CS	sinus cavernosus
CT	Computertomographie
DS	dorsum sellae
FSH	follikelstimulierendes Hormon
g	Gramm
Gd	Gadolinium
ggf.	gegebenfalls
GH	growth hormone
hyp.	hypophysialis
iACI	intracavernöse A. carotis interna
IOS	intraoperative Sonographie
IW	inferior wall
JWK	Johannes Wesling Klinikum
Ki-67	Antigen KI-67
LCL	laterale intercarotidale Linie
LH	Luteinisierendes Hormon
LW	lateral wall

M.	Morbus
M.C.A.	arteria cerebri media
MCL	mediale intercarotidale Linie
Mib-1	Molecular Immunology Borstel
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	medial wall
N.	nervus
Ncll.	Nuclei - Kerne
OC	chiasma optikum
ON	nervus opticus
OPs	Operationen
Pit.	Pituitary = Hypophyse
post-op	postoperativ
PRL	Prolaktin
SIADH	Schwartz-Bartter-Syndrom
SS	Sinus sphenoidalis
STH	Somatotropin
sup.	superior
SW	superior wall
syn.	synonym
T3	Trijodthyronin
T4	L-Thyroxin
TSH	Thyroideastimulierendes Hormon
V1	Nervus ophthalmicus
V2	Nervus maxillaris

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abb. 1.1	Klassifikation nach Knosp	Knosp, E., E. Steiner, K. Kitz and C. Matula (1993). "Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings." Neurosurgery"	9
Abb. 1.2	Intraoperative Anwendung des Mikrodopplers in der Hypophysenchirurgie	Knappe UJ, L. D. (2000). "Use of microdoppler in transsphenoidal microsurgery to avoid vascular complications in laterally invasive pituitary tumours." Zentralblatt für Neurochirurgie"	18
Abb. 2.1	Synopsis der Kadaverstudie zur anatomischen Darstellung der parasellären Projektionen bei intracavitärer IOS i.R. transsphenoidaler Hypophysenchirurgie	Kadaverstudie im anatomischen Institut der Justus Liebig Universität Gießen	21
Abb. 2.2	Synopsis der MR-tomographischen Studie zur Veranschaulichung Projektionen bei IOS in der Hypophysenchirurgie.	Eigene Kollektion	23
Abb. 2.3	Einsatz des Spiegels, intraoperativer Blick auf die mediale Wand des rechten Sinus cavernosus	Eigene Kollektion	24
Abb. 2.4	Sonographiesonde	Eigene Kollektion	25
Abb. 2.5	Lage der Sonde in der Sella	Eigene Kollektion	26
Abb. 2.6	Ausrichtung der Sonde	Eigene Kollektion	26
Abb. 2.7	Intraoperative Lage der Sonde, Standard-Projektionen der IOS	Eigene Kollektion	37

Abb. 2.8	K o l l a g e d e r a u s d e n Vorversuchen gewonnenen anatomischen Korrelate (Kadaver und MRT) mit den jeweiligen US-Ausrichtungen	Eigene Kollektion	29
Abb. 3.1	Verteilung des Patientenkollektivs nach Diagnose	Diagramm	37
Abb. 3.2	Verteilung der Hypophysenadenome nach Knosp °	Diagramm	37
Abb. 3.3	Verteilung der hormonaktiven Hypophysenadenome nach Diagnose	Diagramm	38
Abb. 3.4	Periselläre Ausdehnung bei Knosp ° 0	Diagramm	38
Abb. 3.5	Periselläre Ausdehnung bei Knosp ° I	Diagramm	39
Abb. 3.6	Periselläre Ausdehnung bei Knosp ° II	Diagramm	39
Abb. 3.7	Periselläre Ausdehnung bei Knosp ° III	Diagramm	40
Abb. 3.8	Periselläre Ausdehnung bei Knosp ° IV	Diagramm	40
Abb. 3.9	Standardausrichtungen der Sonographiesonde (nach unten links)	Eigene Kollektion	41
Abb. 3.10	Standardausrichtungen der Sonographiesonde (nach horizontal links)	Eigene Kollektion	42
Abb. 3.11	Standardausrichtungen der Sonographiesonde (nach oben links)	Eigene Kollektion	43
Abb. 3.12	Standardausrichtungen der Sonographiesonde (nach oben)	Eigene Kollektion	44

Abb. 3.13	Radikalität nach Knosp Grad bei der zweiten MRT-Kontrolle	Diagramm	45
Abb. 3.14	Radikalität nach Knosp Grad am Ende des Follow ups	Diagramm	46
Abb. 3.15	Vollremission bei dem Follow up nach 3-6 Monate nach Knosp Grad	Diagramm	47
Abb. 3.16	Vollremission am Ende des Follow ups nach Knosp Grad	Diagramm	47
Abb. 3.17	Vergleich IOS und frühe MRT- Kontrolle mit Kontroll-MRT nach 3-6 Monaten	Diagramm	49
Abb. 3.18	Vergleich der Hypophysenfunktion Perioperativ	Diagramm	51
Abb. 3.19	Vergleich der Hypophysenfunktion am Ende des follow up	Diagramm	51
Abb. 3.20	Einschränkung der IOS	Diagramm	53

Tabellenverzeichnis

Tbl. 3.1	Testgütekriterien in der Übersicht	49
----------	------------------------------------	----

Bibliografie

- Ammirati, M., L. Wei and I. Ciric (2013). "Short-term outcome of endoscopic versus microscopic pituitary adenoma surgery: a systematic review and meta-analysis." J Neurol Neurosurg Psychiatry 84(8): 843-849.
- Anand, V. K., T. H. Schwartz, D. H. Hiltzik and A. Kacker (2006). "Endoscopic transphenoidal pituitary surgery with real-time intraoperative magnetic resonance imaging." Am J Rhinol 20(4): 401-405.
- Arita, K., K. Kurisu, A. Tominaga, H. Kawamoto, K. Iida, T. Mizoue, B. Pant and T. Uozumi (1998). "Trans-sellar color Doppler ultrasonography during transsphenoidal surgery." Neurosurgery 42(1): 81-85; discussion 86.
- Atkinson, J. L., J. L. Kasperbauer, E. M. James, J. I. Lane and T. B. Nippoldt (2000). "Transcranial-transdural real-time ultrasonography during transsphenoidal resection of a large pituitary tumor. Case report." J Neurosurg 93(1): 129-131.
- Barzaghi, L. R., M. Losa, M. Giovanelli and P. Mortini (2007). "Complications of transsphenoidal surgery in patients with pituitary adenoma: experience at a single centre." Acta Neurochir (Wien) 149(9): 877-885; discussion 885-876.
- Berkmann, S., S. Schlaffer and M. Buchfelder (2013). "Tumor shrinkage after transsphenoidal surgery for nonfunctioning pituitary adenoma." J Neurosurg 119(6): 1447-1452.
- Berkmann, S., S. Schlaffer, C. Nimsky, R. Fahlbusch and M. Buchfelder (2014). "Follow-up and long-term outcome of nonfunctioning pituitary adenoma operated by transsphenoidal surgery with intraoperative high-field magnetic resonance imaging." Acta Neurochir (Wien) 156(12): 2233-2243; discussion 2243.
- Black, P. M., N. T. Zervas and G. L. Candia (1987). "Incidence and management of complications of transsphenoidal operation for pituitary adenomas." Neurosurgery 20(6): 920-924.
- Bohinski, R. J., R. E. Warnick, M. F. Gaskill-Shipley, M. Zuccarello, H. R. van Loveren, D. W. Kormos and J. M. Tew, Jr. (2001). "Intraoperative magnetic resonance imaging to determine the extent of resection of pituitary macroadenomas during transsphenoidal microsurgery." Neurosurgery 49(5): 1133-1143; discussion 1143-1134.
- Cappabianca, P., L. M. Cavallo, A. Colao and E. de Divitiis (2002). "Surgical complications associated with the endoscopic endonasal transsphenoidal approach for pituitary adenomas." J Neurosurg 97(2): 293-298.
- Cappabianca, P., L. M. Cavallo, O. de Divitiis, D. Solari, F. Esposito and A. Colao (2008). "Endoscopic pituitary surgery." Pituitary 11(4): 385-390.

- Cappabianca, P. and E. de Divitiis (2004). "Endoscopy and transsphenoidal surgery." Neurosurgery 54(5): 1043-1048; discussions 1048-1050.
- Ciric, I., A. Ragin, C. Baumgartner and D. Pierce (1997). "Complications of transsphenoidal surgery: results of a national survey, review of the literature, and personal experience." Neurosurgery 40(2): 225-236; discussion 236-227.
- Cottier, J. P., C. Destrieux, L. Brunereau, P. Bertrand, L. Moreau, M. Jan and D. Herbreteau (2000). "Cavernous sinus invasion by pituitary adenoma: MR imaging." Radiology 215(2): 463-469.
- Cottier, J. P., C. Destrieux, C. Vinikoff-Sonier, M. Jan and D. Herbreteau (2000). "[MRI diagnosis of cavernous sinus invasion by pituitary adenomas]." Ann Endocrinol (Paris) 61(3): 269-274.
- Dehdashti, A. R., A. Ganna, K. Karabatsou and F. Gentili (2008). "Pure endoscopic endonasal approach for pituitary adenomas: early surgical results in 200 patients and comparison with previous microsurgical series." Neurosurgery 62(5): 1006-1015; discussion 1015-1007.
- Doppman, J. L., Z. Ram, T. H. Shawker and E. H. Oldfield (1994). "Intraoperative US of the pituitary gland. Work in progress." Radiology 192(1): 111-115.
- Elias, W. J., J. B. Chaddock, T. D. Alden and E. R. Laws, Jr. (1999). "Frameless stereotaxy for transsphenoidal surgery." Neurosurgery 45(2): 271-275; discussion 275-277.
- Fahlbusch, R. and M. Buchfelder (1988). "Transsphenoidal surgery of parasellar pituitary adenomas." Acta Neurochir (Wien) 92(1-4): 93-99.
- Fahlbusch, R., O. Ganslandt, M. Buchfelder, W. Schott and C. Nimsy (2001). "Intraoperative magnetic resonance imaging during transsphenoidal surgery." J Neurosurg 95(3): 381-390.
- Furtado, S. V., S. Thakar and A. S. Hegde (2012). "The use of image guidance in avoiding vascular injury during trans-sphenoidal access and decompression of recurrent pituitary adenomas." J Craniomaxillofac Surg 40(8): 680-684.
- Gerlach, R., R. du Mesnil de Rochemont, T. Gasser, G. Marquardt, J. Reusch, L. Imoehl and V. Seifert (2008). "Feasibility of Polestar N20, an ultra-low-field intraoperative magnetic resonance imaging system in resection control of pituitary macroadenomas: lessons learned from the first 40 cases." Neurosurgery 63(2): 272-284; discussion 284-275.
- Gilsbach, J. M. and W. E. Hassler (1984). "Intraoperative Doppler and real time sonography in neurosurgery." Neurosurg Rev 7(2-3): 199-208.

- Gong, J., Y. Zhao, R. Abdel-Fattah, S. Amos, A. Xiao, M. B. Lopes, I. M. Hussaini and E. R. Laws (2008). "Matrix metalloproteinase-9, a potential biological marker in invasive pituitary adenomas." Pituitary 11(1): 37-48.
- Greenberg, M. S. and M. S. Greenberg (2010). Handbook of neurosurgery. Tampa, Fla., Greenberg Graphics ;.
- Greenman, Y., G. Ouaknine, I. Veshchev, G. Reider, II, Y. Segev and N. Stern (2003). "Postoperative surveillance of clinically nonfunctioning pituitary macroadenomas: markers of tumour quiescence and regrowth." Clin Endocrinol (Oxf) 58(6): 763-769.
- Gurlek, A., N. Karavitaki, O. Ansorge and J. A. Wass (2007). "What are the markers of aggressiveness in prolactinomas? Changes in cell biology, extracellular matrix components, angiogenesis and genetics." Eur J Endocrinol 156(2): 143-153.
- Hardy, J. (1971). "Transsphenoidal hypophysectomy." J Neurosurg 34(4): 582-594.
- Hardy, J. and S. M. Wigser (1965). "Trans-sphenoidal surgery of pituitary fossa tumors with televised radiofluoroscopic control." J Neurosurg 23(6): 612-619.
- Hazer, D. B., S. Isik, D. Berker, S. Guler, A. Gurlek, T. Yucel and M. Berker (2013). "Treatment of acromegaly by endoscopic transsphenoidal surgery: surgical experience in 214 cases and cure rates according to current consensus criteria." J Neurosurg 119(6): 1467-1477.
- Heilman, C. B., W. A. Shucart and E. E. Rebeiz (1997). "Endoscopic sphenoidotomy approach to the sella." Neurosurgery 41(3): 602-607.
- Honegger, J., U. Ernemann, T. Psaras and B. Will (2007). "Objective criteria for successful transsphenoidal removal of suprasellar nonfunctioning pituitary adenomas. A prospective study." Acta Neurochir (Wien) 149(1): 21-29; discussion 29.
- Jagannathan, J., J. P. Sheehan and J. A. Jane, Jr. (2007). "Evaluation and management of Cushing syndrome in cases of negative sellar magnetic resonance imaging." Neurosurg Focus 23(3): E3.
- Jahangiri, A., J. Wagner, S. W. Han, C. C. Zygourakis, S. J. Han, M. T. Tran, L. M. Miller, M. W. Tom, S. Kunwar, L. S. Blevins, Jr. and M. K. Aghi (2014). "Morbidity of repeat transsphenoidal surgery assessed in more than 1000 operations." J Neurosurg 121(1): 67-74.
- Jahangiri, A., J. R. Wagner, S. W. Han, M. T. Tran, L. M. Miller, R. Chen, M. W. Tom, L. R. Ostling, S. Kunwar, L. Blevins and M. K. Aghi (2015). "Improved versus worsened endocrine function after transsphenoidal surgery for nonfunctional pituitary adenomas: rate, time course, and radiological analysis." J Neurosurg: 1-7.

- Jane, J. A., Jr. and E. R. Laws, Jr. (2001). "The surgical management of pituitary adenomas in a series of 3,093 patients." J Am Coll Surg 193(6): 651-659.
- Jane, J. A., Jr., K. Thapar, T. D. Alden and E. R. Laws, Jr. (2001). "Fluoroscopic frameless stereotaxy for transsphenoidal surgery." Neurosurgery 48(6): 1302-1307; discussion 1307-1308.
- Jankowski, R., J. Auque, C. Simon, J. C. Marchal, H. Hepner and M. Wayoff (1992). "Endoscopic pituitary tumor surgery." Laryngoscope 102(2): 198-202.
- Jho, H. D. and R. L. Carrau (1997). "Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery: experience with 50 patients." J Neurosurg 87(1): 44-51.
- Jho, H. D., I. S. Park and A. Alfieri (2000). "The future of pituitary surgery." Clin Neurosurg 47: 83-98.
- Kajiwara, K., T. Nishizaki, Y. Ohmoto, S. Nomura and M. Suzuki (2003). "Image-guided transsphenoidal surgery for pituitary lesions using Mehrkoordinaten Manipulator (MKM) navigation system." Minim Invasive Neurosurg 46(2): 78-81.
- Knappe, U. J., M. Engelbach, K. Konz, H. J. Lakomek, W. Saeger, R. Schonmayr and W. A. Mann (2011). "Ultrasound-assisted microsurgery for Cushing's disease." Exp Clin Endocrinol Diabetes 119(4): 191-200.
- Knappe, U. J., C. Hagel, B. W. Lisboa, W. Wilczak, D. K. Ludecke and W. Saeger (2003). "Expression of serine proteases and metalloproteinases in human pituitary adenomas and anterior pituitary lobe tissue." Acta Neuropathol 106(5): 471-478.
- Knappe UJ, L. D. (2000). "Use of microdoppler in transsphenoidal microsurgery to avoid vascular complications in laterally invasive pituitary tumours." Zentralblatt für Neurochirurgie(61): 70.
- Knopp, U., M. Kleedehn, W. Kuhnel and A. Sepehrnia (2005). "[Micro anatomy of the cavernous sinus]." Ann Anat 187(2): 127-134.
- Knosp, E., E. Steiner, K. Kitz and C. Matula (1993). "Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings." Neurosurgery 33(4): 610-617; discussion 617-618.
- Küttler, T. (2002). Allgemeine Pharmakologie und Toxikologie: Kurzlehrbuch zum Gegenstandskatalog 2 ; mit Einarbeitung der wichtigsten Prüfungsfakten. München u.a., Urban & Fischer.
- Landolt, A. M., M. L. Vance and P. Reilly (1996). Pituitary adenomas. New York ; London, Churchill Livingstone.

- Losa, M., P. Mortini, R. Barzaghi, P. Ribotto, M. R. Terreni, S. B. Marzoli, S. Pieralli and M. Giovanelli (2008). "Early results of surgery in patients with nonfunctioning pituitary adenoma and analysis of the risk of tumor recurrence." J Neurosurg 108(3): 525-532.
- Ludecke, D. K. (1986). Luedecke Instrumentation for the Direct Transnasal Pituitary Procedure. Hamburg: Waldemar Link: 1-33.
- Ludecke, D. K. (2003). "[Management of patients with non-functioning pituitary adenomas. Summary of results of an expert conference of the Hypophysis Work Group of the German Society of Endocrinology, Friedewald, 15-17 February 2002]." Med Klin (Munich) 98(11): 616-627.
- Mattozo, C. A., J. R. Dusick, F. Esposito, H. Mora, P. Cohan, D. Malkasian and D. F. Kelly (2006). "Suboptimal sphenoid and sellar exposure: a consistent finding in patients treated with repeat transsphenoidal surgery for residual endocrine-inactive macroadenomas." Neurosurgery 58(5): 857-865; discussion 857-865.
- Moll, K.-J. (2000). Anatomie: Kurzlehrbuch zum Gegenstandskatalog [1]. München, Urban und Fischer.
- Mortini, P., M. Losa, R. Barzaghi, N. Boari and M. Giovanelli (2005). "Results of transsphenoidal surgery in a large series of patients with pituitary adenoma." Neurosurgery 56(6): 1222-1233; discussion 1233.
- Nimsky, C., J. Rachinger, H. Iro and R. Fahlbusch (2004). "Adaptation of a hexapod-based robotic system for extended endoscope-assisted transsphenoidal skull base surgery." Minim Invasive Neurosurg 47(1): 41-46.
- Nimsky, C., B. von Keller, O. Ganslandt and R. Fahlbusch (2006). "Intraoperative high-field magnetic resonance imaging in transsphenoidal surgery of hormonally inactive pituitary macroadenomas." Neurosurgery 59(1): 105-114; discussion 105-114.
- Ota, Y. and I. Mami (2013). "Ultrasonography imaging during nasal endoscopic transsphenoidal surgery." ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec 75(1): 27-31.
- Otori, N., S. Haruna, M. Kamio, G. Ohashi and H. Moriyama (2001). "Endoscopic transtethmosphenoidal approach for pituitary tumors with image guidance." Am J Rhinol 15(6): 381-386.
- Pan, L. X., Z. P. Chen, Y. S. Liu and J. H. Zhao (2005). "Magnetic resonance imaging and biological markers in pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space." J Neurooncol 74(1): 71-76.
- Ram, Z., B. Bruck and M. Hadani (1999). "Ultrasound in pituitary tumor surgery." Pituitary 2(2): 133-138.

- Ram, Z., T. H. Shawker, M. H. Bradford, J. L. Doppman and E. H. Oldfield (1995). "Intraoperative ultrasound-directed resection of pituitary tumors." J Neurosurg 83(2): 225-230.
- Rengachary, S. S. and R. G. Ellenbogen (2008). Principles of neurosurgery. Edinburgh, Elsevier Mosby.
- Rhoton, A. L. and Congress of Neurological Surgeons. (2008). Cranial anatomy and surgical approaches. Hagerstown, MD, Lippincott Williams & Wilkins.
- Saeger, W. (2003). "[Pituitary gland tumors]." Pathologie 24(4): 255-264.
- Saeger, W., B. Ludecke and D. K. Ludecke (2008). "Clinical tumor growth and comparison with proliferation markers in non-functioning (inactive) pituitary adenomas." Exp Clin Endocrinol Diabetes 116(2): 80-85.
- Schwartz, T. H., P. E. Stieg and V. K. Anand (2006). "Endoscopic transsphenoidal pituitary surgery with intraoperative magnetic resonance imaging." Neurosurgery 58(1 Suppl): ONS44-51; discussion ONS44-51.
- Sekhar, L. N. and R. G. Fessler (2006). Atlas of neurosurgical techniques, brain. New York u.a., Thieme.
- Sobotta, J. and R. Putz (2000). 1. Kopf, Hals, obere Extremität. Atlas der Anatomie des Menschen mit 76 Tabellen. München u.a., Urban & Fischer.
- Solheim, O., T. Selbekk, L. Lovstakken, G. A. Tangen, O. V. Solberg, T. F. Johansen, J. Cappelen and G. Unsgard (2010). "Intrasellar ultrasound in transsphenoidal surgery: a novel technique." Neurosurgery 66(1): 173-185; discussion 185-176.
- Suzuki, R., J. Asai, G. Nagashima, H. Itokawa, C. W. Chang, M. Noda, M. Fujimoto and T. Fujimoto (2004). "Transcranial echo-guided transsphenoidal surgical approach for the removal of large macroadenomas." J Neurosurg 100(1): 68-72.
- Thomale, U. W., J. F. Stover and A. W. Unterberg (2005). "The use of neuronavigation in transnasal transsphenoidal pituitary surgery." Zentralbl Neurochir 66(3): 126-132; discussion 132.
- Trepel, M. (1999). Neuroanatomie: Struktur und Funktion ; mit 23 Tabellen. München u.a., Urban & Fischer.
- Uhl, E., S. Zausinger, D. Morhard, T. Heigl, B. Scheder, W. Rachinger, C. Schichor and J. C. Tonn (2009). "Intraoperative computed tomography with integrated navigation system in a multidisciplinary operating suite." Neurosurgery 64(5 Suppl 2): 231-239; discussion 239-240.
- van Lindert, E. J. and J. A. Grotenhuis (2005). "New endoscope shaft for endoscopic transsphenoidal pituitary surgery." Neurosurgery 57(1 Suppl): 203-206; discussion 203-206.

- Wagenmakers, M. A., H. D. Boogaarts, S. H. Roerink, H. J. Timmers, N. M. Stikkelbroeck, J. W. Smit, E. J. van Lindert, R. T. Netea-Maier, J. A. Grotenhuis and A. R. Hermus (2013). "Endoscopic transsphenoidal pituitary surgery: a good and safe primary treatment option for Cushing's disease, even in case of macroadenomas or invasive adenomas." Eur J Endocrinol 169(3): 329-337.
- Watson, J. C., T. H. Shawker, L. K. Nieman, H. L. DeVroom, J. L. Doppman and E. H. Oldfield (1998). "Localization of pituitary adenomas by using intraoperative ultrasound in patients with Cushing's disease and no demonstrable pituitary tumor on magnetic resonance imaging." J Neurosurg 89(6): 927-932.
- Welbourn, R. B. (1986). "The evolution of transsphenoidal pituitary microsurgery." Surgery 100(6): 1185-1190.
- Wilson, C. B. and L. C. Dempsey (1978). "Transsphenoidal microsurgical removal of 250 pituitary adenomas." J Neurosurg 48(1): 13-22.
- Wolfsberger, S., A. Ba-Ssalamah, K. Pinker, V. Mlynarik, T. Czech, E. Knosp and S. Trattnig (2004). "Application of three-tesla magnetic resonance imaging for diagnosis and surgery of sellar lesions." J Neurosurg 100(2): 278-286.
- Yamada, S., K. Ohyama, M. Taguchi, A. Takeshita, K. Morita, K. Takano and T. Sano (2007). "A study of the correlation between morphological findings and biological activities in clinically nonfunctioning pituitary adenomas." Neurosurgery 61(3): 580-584; discussion 584-585.
- Yamasaki, T., K. Moritake, J. Hatta and H. Nagai (1996). "Intraoperative monitoring with pulse Doppler ultrasonography in transsphenoidal surgery: technique application." Neurosurgery 38(1): 95-97; discussion 97-98.
- Yokoyama, S., H. Hirano, K. Moroki, M. Goto, S. Imamura and J. I. Kuratsu (2001). "Are nonfunctioning pituitary adenomas extending into the cavernous sinus aggressive and/or invasive?" Neurosurgery 49(4): 857-862; discussion 862-853.

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“



_____Minden_____

___01.05.2017 Alomari___

Ort,

Datum Unterschrift

Danksagung

Als Erstes möchte ich mich herzlich bei meinem Betreuer, Herr PD Dr. J. Ulrich Knappe für die Themenstellung und seine Unterstützung während der gesamten Arbeit sowie die Überlassung der Rohdaten der Vorversuche bedanken. Er ist darüber hinaus mein erster Lehrer, von dem ich die Neurochirurgie kennen- und lieben gelernt habe.

Ein besonderer herzlicher Dank gilt auch meiner Ehefrau, Razan Alhmoud, die mir den Rücken frei gehalten hat und so den Abschluss dieser Arbeit erst möglich gemacht hat.

Ein herzlicher Dank gilt auch meiner Familie, insbesondere meiner Mutter, die mich während meines Studiums mit allen Mitteln unterstützt hat.

Ausserdem möchte ich mich herzlich bei Herrn Dr. med. Rainer Salbeck für die Zurverfügungstellung der MRT-Daten sowie bei Frau Prof. Dr. Monika Wimmer-Röll für die Zurverfügungstellung der Schädelpräparate der Ganzkörper-Dauerspendern bedanken.

Darüber hinaus möchte ich bei Herrn Ralf Grünwald für seine Unterstützung bei der statistischen Auswertung bedanken.

**Der Lebenslauf wurde aus der elektronischen
Version der Arbeit entfernt.**

**The curriculum vitae was removed from the
electronic version of the paper.**